

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

EXUBERA 1 mg pó para inalação em recipiente unidose.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada blister de dose unitária contém 1 mg de insulina humana.

A exposição à insulina humana após administração de três blisters de 1 mg é significativamente maior do que a resultante após a administração de um único blister de 3 mg. Desta forma, o blister de 3 mg não é substituível por três blisters de 1 mg (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

Produzida por tecnologia de ADN recombinante utilizando *Escherichia coli*.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, em recipiente unidose.

Pó branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

EXUBERA está indicado para o tratamento de doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2, que não se encontram controlados adequadamente com agentes antidiabéticos orais e que necessitam de terapêutica com insulina.

EXUBERA também está indicado para o tratamento de doentes adultos com diabetes mellitus tipo 1, em adição à insulina de acção longa ou intermédia administrada por via subcutânea, nos casos em que os potenciais benefícios resultantes da adição de insulina inalada superam as potenciais condicionantes ao nível da segurança.

4.2 Posologia e modo de administração

EXUBERA (insulina humana inalada) é uma insulina de acção rápida para utilização na diabetes tipo 1 ou tipo 2. A insulina humana inalada pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com agentes antidiabéticos orais e/ou insulinas de acção longa ou intermédia de administração por via subcutânea, com o objectivo de otimizar o controlo da glicemia.

EXUBERA apresenta-se em blisters de dose unitária de 1 mg e 3 mg e destina-se à administração por via pulmonar através de inalação oral realizada exclusivamente com o inalador de insulina.

A inalação consecutiva de três blisters de dose unitária de 1 mg proporciona uma exposição à insulina significativamente superior à inalação do conteúdo de um blister de dose unitária de 3 mg. Assim, três blisters de dose unitária de 1 mg não devem ser substituídos por um blister de dose unitária de 3 mg (ver secções 2, 4.4 e 5.2).

A insulina humana inalada possui um início de acção mais rápido do que a insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea. Devido ao seu rápido início de acção, a insulina humana inalada deve ser administrada 10 minutos antes do início de uma refeição.

A posologia inicial e subsequente (dose e hora da toma) deve ser determinada pelo médico numa base individual e ser ajustada em função da resposta e das necessidades (por exemplo, regime alimentar, actividade física e hábitos de vida) individuais de cada doente.

Doses diárias e horário da administração

A posologia de insulina não é estabelecida por regras fixas. Porém, a dose inicial diária recomendada baseia-se na seguinte fórmula:

Peso corporal (kg) x 0,15 mg/kg = Dose Diária Total (mg). A dose diária total deve ser dividida em três administrações antes das refeições.

As orientações aproximadas para a dose inicial de EXUBERA, antes das refeições, baseadas no peso corporal do doente, encontram-se indicadas na Tabela 1:

Peso do Doente	Dose inicial por refeição	Dose aproximada em UI	Número de Blisters de 1 mg por Dose	Número de Blisters de 3 mg por Dose
30 a 39,9 kg	1 mg por refeição	3 UI	1	-
40 a 59,9 kg	2 mg por refeição	6 UI	2	-
60 a 79,9 kg	3 mg por refeição	8 UI	-	1
80 a 99,9 kg	4 mg por refeição	11 UI	1	1
100 a 119,9 kg	5 mg por refeição	14 UI	2	1
120 a 139,9 kg	6 mg por refeição	16 UI	-	2

Tabela 1: Orientações aproximadas para a Dose Inicial de EXUBERA, antes das refeições (baseadas no peso corporal do doente)

Um blister de 1 mg de insulina inalada é, aproximadamente, equivalente a 3 UI de insulina humana subcutânea de acção rápida. Um blister de 3 mg de insulina inalada é, aproximadamente, equivalente a 8 UI de insulina humana subcutânea de acção rápida. A tabela 1, que se encontra acima, contém a dose aproximada em UI de insulina humana de acção rápida, para a dose inicial de EXUBERA, em mg, a tomar antes das refeições.

Desta forma, EXUBERA deve ser utilizado com precaução em doentes com baixo peso corporal. A utilização de EXUBERA em doentes que necessitam de titulações de dose inferiores a 1 mg não é recomendada (ver secção 4.4).

Pode ser necessário ajustar a dose em função do volume da refeição e composição dos nutrientes, hora do dia (maior necessidade de insulina de manhã), glicemia antes da refeição, exercício físico recente ou previsto.

Caso existam afecções respiratórias intercorrentes (ex: bronquite, infecções do tracto respiratório superior), poderá ser necessário efectuar uma monitorização apertada da glicemia e um ajuste da dose numa base individual (ver secção 4.4).

Para mais detalhes sobre a utilização do inalador de insulina, ver instruções de utilização (IDU).

Compromisso hepático e renal

As necessidades de insulina podem estar diminuídas em doentes com compromisso hepático ou renal.

Crianças e adolescentes

A segurança a longo prazo da insulina humana inalada não foi estabelecida em doentes pediátricos com diabetes, pelo que não se recomenda a sua utilização em doentes com menos de 18 anos de idade (ver secção 5.2).

Idosos

A experiência de utilização de insulina inalada em doentes com idade ≥ 75 anos é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

A experiência de utilização de insulina inalada em doentes com insuficiência cardíaca congestiva é muito limitada, pelo que o seu uso não é recomendado nos doentes que tenham um comprometimento significativo da função pulmonar.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Hipoglicemia.

Os doentes não podem fumar durante o tratamento com EXUBERA e devem ter deixado de fumar pelo menos 6 meses antes de iniciarem a terapêutica com EXUBERA. No caso do doente começar ou recomeçar a fumar, EXUBERA deve ser descontinuado imediatamente devido ao risco acrescido de hipoglicemia, devendo ser utilizado um tratamento alternativo (ver secção 5.2).

Asma grave, instável ou mal controlada.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) grave (fase III ou IV GOLD).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes que iniciam o tratamento com EXUBERA devem receber instruções claras e detalhadas acerca da utilização do inalador (ver IDU). Os doentes devem inalar o pó de insulina através do bocal, fazendo uma inalação lenta e firme. Os doentes devem, em seguida, suster a respiração durante 5 segundos e expirar normalmente. Deve ser utilizada uma técnica de inalação consistente e padronizada para assegurar uma administração do fármaco consistente e optimizada.

Os doentes devem evitar a exposição do medicamento à humidade elevada ou condições de humidade relativa elevadas, por ex: o vapor de uma casa de banho, quando tomam a sua dose.

Se o inalador de insulina for inadvertidamente exposto a condições de humidade extremas durante a utilização, a dose de insulina fornecida pelo mesmo poderá ser menor. Neste caso, a Unidade de Libertação de Insulina (ULI) deverá ser substituída antes da próxima inalação (ver secção 6.6).

Posologia

A alteração da terapêutica de um doente para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob rigorosa vigilância médica, uma vez que poderá ser necessário alterar a posologia.

A inalação consecutiva de três blisters de dose unitária de 1 mg proporciona uma exposição à insulina significativamente superior à inalação do conteúdo de um blister de dose unitária de 3 mg. Assim, três blisters de dose unitária de 1 mg não devem ser substituídos por um blister de dose unitária de 3 mg (ver secções 2, 4.2 e 5.2).

Caso o blister de 3 mg esteja temporariamente indisponível, devem-se utilizar dois blisters de 1 mg em substituição e monitorizar cuidadosamente os níveis de glicemia.

Um blister de 1 mg de insulina inalada é, aproximadamente, equivalente a 3 UI de insulina humana subcutânea de acção rápida. Assim, EXUBERA deve ser utilizado com precaução em doentes com baixo peso corporal. A utilização de EXUBERA em doentes que necessitam de titulações de dose inferiores a 1 mg não é recomendada (ver secção 4.2).

Hipoglicemia

A hipoglicemia, que de um modo geral é o efeito indesejável mais frequente dos tratamentos com insulina, incluindo EXUBERA, e com muitos antidiabéticos orais pode ocorrer quando a dose de insulina excede as necessidades de insulina. As hipoglicemias graves, especialmente quando recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias prolongadas ou graves podem ser potencialmente fatais.

Os sintomas de hipoglicemia normalmente ocorrem repentinamente e podem incluir: suores frios, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremores, ansiedade, cansaço ou fraqueza involuntários, confusão, dificuldades de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleias, náuseas e palpitações. A hipoglicemia grave pode conduzir a inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar num dano da função cerebral temporário ou permanente, ou mesmo na morte.

A hipoglicemia pode, geralmente, ser corrigida através da ingestão imediata de hidratos de carbono. Para poderem actuar imediatamente, os doentes devem ter sempre glucose consigo.

A omissão de uma refeição ou a realização de exercício físico não planeado e enérgico pode conduzir a uma situação de hipoglicemia.

Nos doentes em que o controlo da glicemia melhorou consideravelmente, por exemplo através de uma terapêutica intensiva com insulina, poderá ocorrer uma alteração nos sintomas habituais de aviso de hipoglicemia, devendo ser prevenidos deste facto.

Os sintomas de aviso habituais poderão desaparecer em doentes com diabetes de longa duração.

Alguns doentes que sofreram reacções de hipoglicemia após mudarem de insulina de origem animal para humana, referiram que os primeiros sintomas de aviso de hipoglicemia foram menos pronunciados ou diferentes dos verificados com a insulina utilizada anteriormente.

Antes de efectuar viagens que impliquem mudanças de fuso horário, o doente deve ser aconselhado a consultar o médico, uma vez que poderá haver alterações nas horas de administração de insulina e das refeições.

Uma posologia inadequada ou a descontinuação do tratamento, especialmente em diabéticos insulino-dependentes, pode causar hiperglicemia e cetoacidose diabética; situações que são potencialmente fatais.

Quando utilizado com outros agentes antidiabéticos, a dose de cada um desses medicamentos deve ser ajustada cuidadosamente para se determinar a dose otimizada, necessária à obtenção do efeito farmacológico pretendido.

As necessidades de insulina podem alterar-se durante situações intercorrentes, tais como doenças, distúrbios emocionais ou stress.

Segurança pulmonar

Distúrbios respiratórios subjacentes

EXUBERA não deve ser administrado em doentes com doença pulmonar, tal como asma ou DPOC, visto que os dados que suportam a segurança da sua utilização nestes doentes são limitados.

A utilização concomitante de broncodilatadores, tais como salbutamol, pode aumentar a absorção de EXUBERA e, portanto, aumentar o risco de hipoglicemia quando utilizados para aliviar sintomas respiratórios agudos (ver secção 4.5).

Respiratório

Raramente pode ocorrer broncospasmo. Qualquer doente que tenha esta reacção deverá descontinuar EXUBERA e procurar uma avaliação médica imediatamente. A re-administração de EXUBERA requer uma avaliação cuidadosa do risco, podendo apenas ser efectuada sob uma monitorização médica rigorosa em instalações clínicas adequadas.

Declínio da função pulmonar

Nos ensaios clínicos, foram observadas diferenças pequenas mas consistentes entre os grupos de tratamento relativamente ao declínio na função pulmonar (particularmente no Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁), favorecendo o grupo tratado com o comparador. Em ensaios clínicos com duração até dois anos, não se observou um declínio acelerado para além dos 3-6 meses. Após 2 anos de tratamento, estas pequenas diferenças entre os grupos de tratamento desapareceram nas 6 semanas seguintes à descontinuação da terapêutica (ver secções 4.8 e 5.1).

Todos os doentes que iniciam o tratamento com EXUBERA devem realizar uma avaliação da função pulmonar, para determinar os valores basais (ex: espirometria para medir o VEF₁). A eficácia e a segurança da insulina humana inalada em doentes com VEF₁ basal previsto < 70% não foram estabelecidas, pelo que não se recomenda a utilização de insulina humana inalada nesta população. Recomenda-se uma avaliação de seguimento da função pulmonar após os primeiros 6 meses de terapêutica. Se aos 6 meses for observado um declínio no VEF < 15%, a espirometria deve ser repetida ao fim de 1 ano de terapêutica e seguidamente de forma anual. Se aos 6 meses for observado um declínio da função pulmonar de 15-20% ou >500 ml, relativamente aos valores basais, deverá repetir-se o exame de espirometria após 3 meses.

Nos doentes com uma redução confirmada do VEF₁ (i.e.: pelos menos dois testes consecutivos, com 3 a 4 semanas de intervalo) > 20%, relativamente aos valores basais, a terapêutica com EXUBERA deve ser descontinuada e o doente monitorizado conforme clinicamente indicado. Não existe experiência relativa à reiniciação da terapêutica de EXUBERA em doentes que recuperam a função pulmonar.

Os doentes que desenvolvem dispneia durante o tratamento com EXUBERA, devem ser examinados quanto à existência de causas pulmonares ou cardíacas. Na presença de edema pulmonar, ou função pulmonar reduzida de forma clinicamente significativa, o tratamento com EXUBERA deve ser descontinuado e o doente deve passar a utilizar insulina injectável.

Afecções respiratórias intercorrentes

Durante os estudos clínicos, EXUBERA foi administrado em doentes com afecções respiratórias intercorrentes (por exemplo, bronquite, infecções do tracto respiratório superior). Não se observou um risco aumentado de hipoglicemia ou de controlo glicémico deficiente nestes ensaios. Durante as afecções respiratórias intercorrentes pode ser necessário vigiar rigorosamente as concentrações sanguíneas de glucose e ajustar a dose numa base individual (ver secção 4.2). Não existe experiência de EXUBERA em doentes com pneumonia.

Antigos fumadores

Nos ensaios clínicos de EXUBERA houve 6 casos diagnosticados de neoplasia primária do pulmão no grupo de doentes tratados com EXUBERA e 1 caso diagnosticado no grupo de doentes tratados com o comparador. Houve também uma notificação pós-comercialização de neoplasia primária do pulmão num doente tratado com EXUBERA.

A incidência de diagnóstico de neoplasia primária do pulmão, nos ensaios clínicos controlados de EXUBERA, por 100 anos-doente de exposição ao fármaco em estudo foi de 0,130 (5 casos em mais de 3800 anos-doente) no grupo de doentes tratados com EXUBERA e de 0,03 (1 caso em mais de 3900 anos-doente) no grupo de doentes tratados com o comparador. Os casos não foram suficientes para determinar se a ocorrência destes acontecimentos está relacionada com EXUBERA. Todos os doentes aos quais foi diagnosticado cancro do pulmão tinham antecedentes de tabagismo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Algumas substâncias afectam o metabolismo da glucose e podem requerer o ajuste da dose de insulina.

As substâncias que podem aumentar o efeito de redução da glicemia e aumentar a susceptibilidade à hipoglicemia incluem agentes antidiabéticos orais, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), inibidores da monoamino oxidase (MAO), bloqueadores beta não selectivos, salicilatos e antibióticos sulfonamídicos.

A administração de salbutamol antes de EXUBERA pode originar um aumento na absorção da insulina (ver secção 5.2).

A administração de fluticasona antes de EXUBERA parece não afectar a absorção da insulina (ver secção 5.2).

A taxa e extensão da absorção de EXUBERA encontra-se bastante aumentada em indivíduos com hábitos tabágicos activos, enquanto que em indivíduos não fumadores, devido à exposição passiva do fumo do tabaco, se encontra diminuída (ver secções 4.3 e 5.2).

As substâncias que podem diminuir o efeito de redução da glicemia incluem corticosteróides, danazol, contraceptivos orais, hormonas tiróideias, hormona do crescimento, agentes simpatomiméticos e tiazidas. A octreotida/lanreotida tanto pode reduzir como aumentar as necessidades de insulina.

Os bloqueadores beta podem mascarar os sintomas de hipoglicemia. O álcool pode intensificar e prolongar o efeito hipoglicemiante da insulina.

A administração de EXUBERA, em doentes não diabéticos com asma ligeira a moderada, 10 minutos antes da administração de salbutamol, não afectou a broncodilatação provocada por este fármaco.

Não foram estudados outros fármacos capazes de alterar a absorção ou a permeabilidade pulmonar. Recomenda-se uma monitorização rigorosa da glicemia e uma titulação de dose adequada, quando a insulina humana inalada é administrada nestes doentes. A utilização concomitante de EXUBERA com estes fármacos deve ser efectuada cautelosamente.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existe experiência clínica com EXUBERA durante a gravidez. A insulina inalada induz frequentemente a produção de anticorpos de insulina; desconhece-se o risco deste efeito para o feto. Desta forma, EXUBERA não deve ser utilizado durante a gravidez. Caso uma doente em tratamento com EXUBERA fique grávida, deve-se substituir EXUBERA por uma insulina apropriada para administração por via subcutânea.

As mulheres que amamentam podem necessitar de ajustes na dose de insulina e na dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como acontece com as outras insulinas, a capacidade de concentração e de reacção do doente pode estar diminuída como resultado da hipoglicemia. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades são particularmente importantes (por exemplo, conduzir ou utilizar máquinas).

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de EXUBERA isoladamente, ou em combinação com insulina subcutânea ou agentes orais foi avaliada em estudos clínicos com mais de 2700 doentes com diabetes tipo 1 ou 2, incluindo

mais de 1975 adultos expostos por um período superior a 6 meses e mais de 745 adultos por um período superior a 2 anos.

O quadro seguinte apresenta as reacções adversas observadas em ensaios clínicos controlados que incluíram mais de 1970 doentes expostos ao EXUBERA.

Sistema de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)
Infecções e infestações			Faringite
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Dispneia Tosse produtiva Garganta irritada Garganta seca	Epistaxe Broncospasmo Respiração ofegante Disfonia Dor faringolaríngea Distúrbio amigdalino
Doenças gastrointestinais			Boca seca
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Dor no peito

Nota: No programa clínico global, incluindo os estudos de extensão não controlados, foram relatados dois casos de efusão pleural, nos quais não se pode excluir a possibilidade de serem relacionados com o tratamento.

Hipoglicemia

Tal como acontece com as outras insulinas, a hipoglicemia foi o efeito indesejável observado mais frequentemente em doentes tratados com EXUBERA.

Tosse

A tosse teve tendência a ocorrer dentro de segundos a minutos após a inalação de insulina, com uma gravidade predominantemente ligeira. A tosse decresceu com o passar do tempo. Um por cento dos doentes descontinuou o tratamento com EXUBERA devido à tosse.

Dispneia

A maioria dos casos reportados de dispneia (> 95%) apresentava gravidade ligeira a moderada. No grupo dos doentes tratados com EXUBERA, 0,4% descontinuaram o tratamento devido a dispneia.

Dor no peito

Foi reportada uma série de diferentes sintomas ao nível do peito que foram considerados efeitos adversos relacionados com o tratamento e referidos como sendo uma dor no peito não específica. A maioria destes acontecimentos (> 95%) foi reportada como sendo de gravidade ligeira a moderada. Um doente do grupo tratado com EXUBERA e outro do grupo tratado com o comparador descontinuaram a terapêutica devido a dor no peito. É importante realçar que a incidência dos efeitos adversos devidos a todas as causas relacionadas com a doença coronária, tais como angina de peito ou enfarte do miocárdio, não foi superior no grupo de tratamento com EXUBERA.

Outras reacções

Declínio no VEF₁

Foram observadas pequenas diferenças entre os grupos de tratamento relativamente ao declínio no VEF₁, no grupo de EXUBERA relativamente ao tratamento comparador. Em ensaios clínicos com duração até dois anos, não se observou um declínio acelerado para além dos 3-6 meses. A descontinuação de EXUBERA após 2 anos, originou o desaparecimento das diferenças entre os grupos de tratamento dentro de 6 semanas (ver secções 4.4 e 5.1).

Ocorreu um declínio $\geq 15\%$ no VEF₁, relativamente aos valores basais, em 1,3% dos doentes com diabetes tipo 1 tratados com EXUBERA e em 5,0% dos doentes com diabetes tipo 2 tratados com EXUBERA.

Anticorpos de insulina

Os anticorpos de insulina podem desenvolver-se durante o tratamento com todas as insulinas, incluindo EXUBERA. Em ensaios clínicos, os anticorpos de insulina desenvolveram-se mais frequentemente e os níveis médios de anticorpos de insulina foram mais elevados nos doentes que substituíram a insulina humana administrada por via subcutânea por EXUBERA, comparativamente aos doentes que a continuaram a receber. Os níveis de anticorpos de insulina foram superiores nos doentes com diabetes tipo 1 relativamente aos com diabetes tipo 2, havendo uma estabilização dentro de 6-12 meses de exposição em ambos os grupos. O significado clínico desses anticorpos não foi identificado.

Reacções de hipersensibilidade

Tal como acontece com as outras insulinas, podem ocorrer muito raramente reacções alérgicas generalizadas. Essas reacções à insulina ou aos excipientes podem, por exemplo, estar associadas a reacções cutâneas generalizadas, angioedema, broncospasmo, hipotensão e choque, e podem ser potencialmente fatais (ver secção 4.4 Respiratório).

Edema e anomalias da refração ocular

A terapêutica com insulina pode causar retenção de sódio e edema. As anomalias de refração ocular podem ocorrer após o início do tratamento com insulina. Estes efeitos são, habitualmente, passageiros.

4.9 Sobredosagem

É possível a ocorrência de hipoglicemia como resultado de um excesso de insulina em relação aos alimentos ingeridos, ao consumo energético ou a ambos.

Os episódios ligeiros de hipoglicemia podem habitualmente ser tratados com hidratos de carbono orais. Poderá ser necessário efectuar ajustes na posologia do medicamento, no padrão das refeições ou na actividade física.

Os episódios mais graves, com desenvolvimento de estados de coma, convulsões ou perturbações neurológicas, podem ser tratados com glucagom (de 0,5 a 1 mg) intramuscular/subcutâneo, ou glucose concentrada intravenosa. Caso o doente não responda ao glucagom dentro de 10 a 15 minutos, deve-se proceder à administração de glucose por via intravenosa.

Recomenda-se a administração de hidratos de carbono, por via oral, quando o doente recupera a consciência, por forma a evitar uma recaída.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, código ATC: A10AF01

Modo de acção

A insulina humana diminui a glicemia e promove os efeitos anabólicos e a redução dos catabólicos, aumenta o transporte da glucose para o interior das células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glicogenólise e a gliconeogénese, aumenta a lipogénese no fígado e no tecido adiposo, e inibe a lipólise. Também promove a captação celular de aminoácidos e a síntese de proteínas, e aumenta a captação celular de potássio.

A insulina humana inalada, à semelhança dos análogos de insulina de acção rápida, tem um início de actividade hipoglicemiante mais rápido comparativamente à insulina humana solúvel administrada por via subcutânea. A insulina humana inalada tem uma duração de actividade hipoglicemiante comparável à da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea e mais prolongada do que a dos análogos de insulina de acção rápida (ver Figura 1).

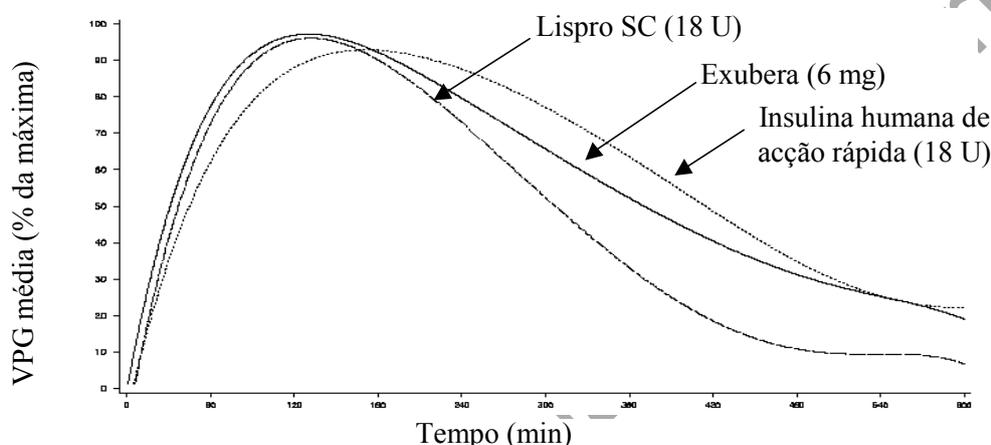


Figura 1. Velocidade média de perfusão de glucose (VPG) normalizada para a VPGmax para o tratamento de cada indivíduo versus tempo em voluntários sãos.

Quando a insulina humana é inalada, a actividade hipoglicemiante tem início em 10 a 20 minutos e o efeito máximo é observado cerca de 2 horas após a inalação. A duração da acção é de aproximadamente 6 horas.

Em indivíduos com diabetes tipo 1 ou tipo 2, a insulina humana inalada tem um efeito hipoglicemiante mais rápido nas primeiras horas após a administração, em comparação com a insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea.

A variabilidade intra-individual da actividade hipoglicemiante da insulina humana inalada foi, geralmente, comparável à da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea, em indivíduos com diabetes mellitus tipos 1 e 2.

A utilização de insulina humana inalada está associada a um aumento da frequência e dos níveis de anticorpos de insulina. Num estudo prospectivo exploratório com a duração de 6 meses em indivíduos com diabetes tipo 1, não se observaram alterações na farmacodinâmica da glucose com a insulina humana inalada.

Informação sobre ensaios clínicos

Os ensaios clínicos controlados realizados na diabetes tipo 1 ou tipo 2 demonstraram que EXUBERA produz e mantém um controlo efectivo da glicemia, comparável ao da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea.

Diabetes tipo 1

Nos ensaios clínicos realizados na diabetes tipo 1, os doentes que utilizavam um regime com EXUBERA em combinação com insulina de acção prolongada ou intermédia, apresentaram reduções semelhantes na HbA1c comparativamente aos doentes que tomavam insulina subcutânea isoladamente. A percentagem de doentes que atingiram o objectivo de HbA1c < 7,0% foi comparável entre os grupos de tratamento.

Os níveis plasmáticos de glucose em jejum eram significativamente mais baixos nos doentes tratados com regimes incluindo EXUBERA, comparativamente aos tratados apenas com insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea.

Diabetes tipo 2

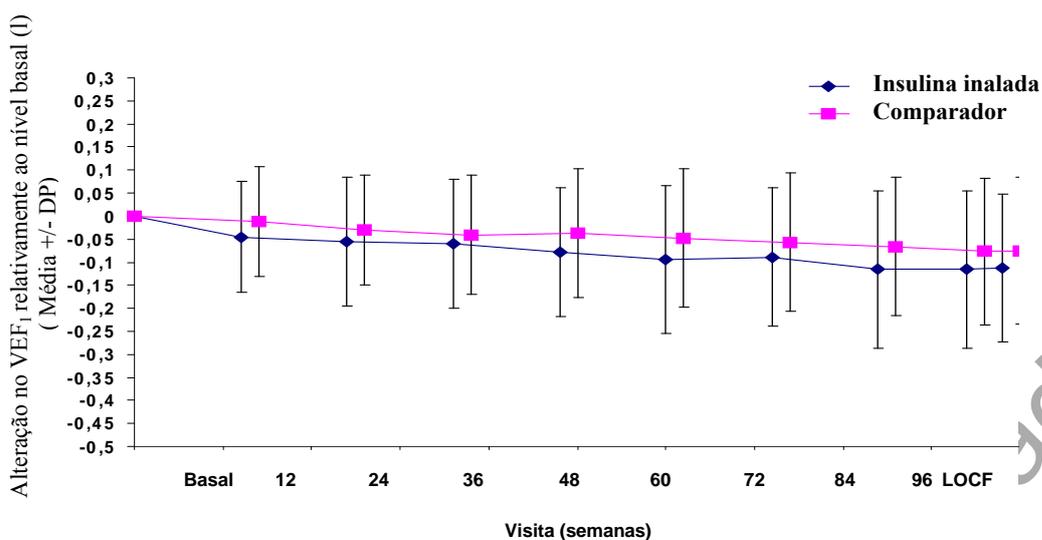
Num ensaio clínico realizado na diabetes tipo 2, os doentes que utilizavam um regime com EXUBERA em combinação com insulina de acção prolongada ou intermédia apresentaram alterações semelhantes em HbA1c comparativamente aos doentes tratados apenas com insulina subcutânea. Os níveis plasmáticos de glucose em jejum foram significativamente mais baixos nos doentes tratados com regimes incluindo EXUBERA comparativamente aos tratados com insulina subcutânea.

Nos ensaios clínicos envolvendo doentes com diabetes tipo 2 não suficientemente controlados apenas com agentes orais, os doentes que utilizavam um regime com EXUBERA isoladamente ou em combinação com agentes orais, apresentaram melhorias mais acentuadas na HbA1c comparativamente aos tratados apenas com agentes orais. Na maioria dos estudos, as percentagens de doentes que atingiram o objectivo de HbA1c < 7,0% foram superiores aos que utilizavam regimes incluindo EXUBERA comparativamente aos tratados com agentes orais isoladamente. Os níveis plasmáticos de glucose em jejum foram semelhantes ou mais baixos nos doentes tratados com regimes incluindo EXUBERA comparativamente aos tratados apenas com agentes orais. Nos doentes com diabetes tipo 2 suficientemente controlados com agentes orais, o controlo glicémico não foi melhorado pela utilização de insulina inalada.

Declínio no VEF₁

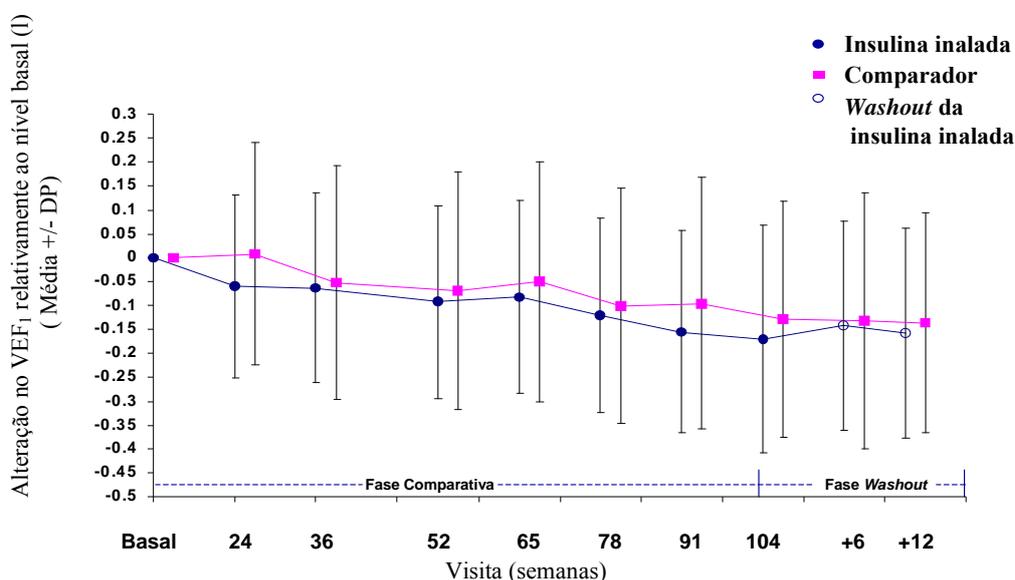
Foram conduzidos estudos aleatorizados, abertos, com grupos paralelos, em indivíduos com diabetes tipo 1 e tipo 2, para analisar as alterações no VEF₁, após início do tratamento com EXUBERA. Tanto nos indivíduos tratados com EXUBERA como nos tratados com o comparador, verificou-se um declínio na função pulmonar ao longo do período de duração destes estudos (Figuras 2 e 3). Após 2 anos de terapêutica, verificaram-se pequenas diferenças entre os grupos de tratamento (favorecendo o comparador), relativamente ao nível basal, de 0,034l nos doentes com diabetes tipo 1 e 0,039l nos doentes com diabetes tipo 2.

Ocorreu um declínio $\geq 15\%$ no VEF₁, relativamente aos valores basais, em 1,3% dos doentes com diabetes tipo 1 tratados com EXUBERA e 1,0% dos tratados com o comparador; e em 5,0% dos doentes com diabetes tipo 2 tratados com EXUBERA e 3,4% dos tratados com o comparador.



N = Número de doentes no nível basal, semana 12, semana 24, semana 36, semana 48, semana 60, semana 72, semana 84, semana 96, LOCF
 Insulina inalada N=236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Comparador N=253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figura 2. Alteração observada no VEF₁ relativamente ao nível basal (l), em doentes com diabetes mellitus tipo 1.



N = Número de doentes no nível basal, semana 52, semana 104, semana +6, semana +12.
 Insulina inalada e "washout" de insulina inalada N = 158, 155, 143, 139, 123. Comparador N = 145, 143, 125, 129, 120.

Figura 3. Alteração observada no VEF₁ relativamente ao nível basal (l), em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

Em ensaios de fase 2/3, 9 dos 2498 indivíduos tratados com EXUBERA foram retirados do ensaio devido ao declínio na função pulmonar, cuja VEF₁ no final do estudo demonstrou um declínio de $\geq 15\%$ relativamente aos valores basais. Estes doentes sofreram uma redução média no VEF₁ de 21% (intervalo de 16%-33%), relativamente aos valores basais e foram tratados com EXUBERA durante

um período médio de 23 meses. Seis destes doentes que saíram do ensaio foram submetidos a testes de acompanhamento da função pulmonar. Destes doentes, 5 exibiram uma melhoria significativa no VEF₁ após descontinuação da terapêutica e um doente manteve o mesmo valor do final do estudo. Não existe informação disponível para os 3 restantes indivíduos que saíram do ensaio.

Reversibilidade no VEF₁

Em indivíduos com diabetes tipo 1, o desaparecimento das pequenas diferenças entre os grupos (0,0101 favorecendo o comparador) ocorreu nas 2 semanas após a descontinuação de um tratamento de 12 semanas com EXUBERA. Em indivíduos com diabetes tipo 2, o desaparecimento das pequenas diferenças entre os grupos (0,0391 favorecendo o comparador) ocorreu nas 6 semanas após a descontinuação da terapêutica de 2 anos com EXUBERA (Figura 3). Num grupo mais pequeno (n=36), constituído por indivíduos com diabetes tipo 1 e indivíduos com diabetes tipo 2 tratados com EXUBERA, durante um período > 36 meses, a descontinuação da terapêutica originou um aumento médio no VEF₁ de 0,036l, durante os 6 meses subsequentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A insulina humana inalada é administrada por via pulmonar. A insulina humana inalada é absorvida tão rapidamente como os análogos de insulina de acção rápida e mais rapidamente do que a insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea, em indivíduos saudáveis e com diabetes tipo 1 ou tipo 2 (ver Figura 4).

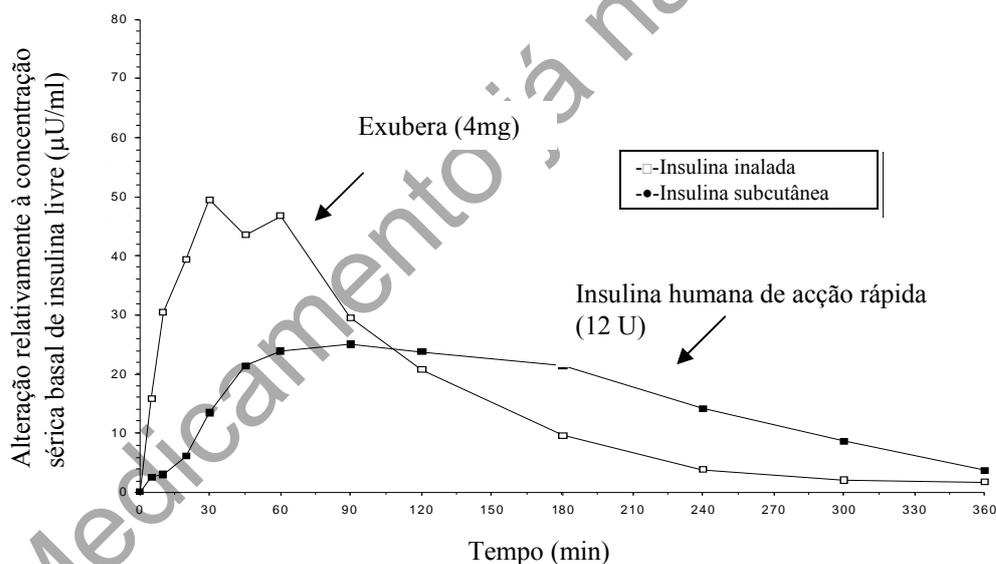


Figura 4: Variações médias nas concentrações séricas de insulina livre (µU/ml), após inalação de 4 mg de insulina humana ou injeção subcutânea de 12 UI de insulina humana de acção rápida, em indivíduos obesos com diabetes de tipo 2.

O tempo para atingir a concentração máxima de insulina (T_{max}) é, geralmente, metade do da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea. Com a insulina humana inalada, a concentração máxima de insulina é atingida, geralmente, aos 45 minutos. Em indivíduos com diabetes tipo 1 e 2, a variabilidade intra-individual do tempo para atingir a concentração máxima de insulina foi menor com a insulina humana inalada do que com a insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea.

Nos indivíduos com diabetes mellitus tipo 1, a insulina humana inalada demonstrou uma variabilidade intra-individual da AUC comparável à da insulina humana de acção rápida em administração

subcutânea. Relativamente à C_{max} , a variabilidade intra-individual da insulina inalada é superior à da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea. Nos indivíduos obesos com diabetes tipo 2, a variabilidade intra-individual foi comparável ou inferior à da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea, para os valores de C_{max} e AUC.

A biodisponibilidade relativa de EXUBERA é de, aproximadamente, 10 %, comparativamente à da insulina de acção rápida administrada por via subcutânea. Ao contrário das preparações de insulina para administração subcutânea, a biodisponibilidade de EXUBERA não é influenciada pelo Índice de Massa Corporal.

Num estudo realizado em indivíduos saudáveis, a exposição sistémica (AUC e C_{max}) da insulina humana inalada aumentou de uma forma aproximadamente proporcional à dose, de 1 mg para 6 mg, quando se administrou um máximo de dois blisters de qualquer uma das concentrações ou das suas combinações. Num estudo que comparou a forma de dosagem de três blisters de 1 mg com um blister de 3 mg, os valores de C_{max} e AUC por inalação de três blisters de 1 mg foram cerca de 30% e 40% mais elevados do que os produzidos por inalação de um blister de 3 mg, o que indica que três blisters de 1 mg não são substituíveis por um blister de 3 mg (ver secções 2, 4.2 e 4.4).

Em indivíduos saudáveis, foi observada uma biodisponibilidade superior em, aproximadamente, 40 % após administração de três blisters de dose unitária de 1 mg, comparativamente à observada com um blister de dose unitária de 3 mg. Uma explicação para a diferença nas biodisponibilidades parece ser a existência de diferentes rácios entre a energia e a massa dos blisters de dose unitária de 1 mg e de 3 mg, visto que a existência de menos pó no blister leva a que o inalador seja mais eficiente na distribuição e desaglomeração do mesmo, originando uma maior proporção de partículas de tamanho pequeno e aerodinâmico nos blisters de 1 mg (ver secções 2 e 4.4).

Distribuição

Após inalação oral de uma dose única de insulina humana, aproximadamente, 30% do total do conteúdo do blister permanece no blister ou no dispositivo, 20% deposita-se na orofaringe, 10% nas vias aéreas condutoras e 40% chega aos tecidos profundos do pulmão.

Os estudos em modelos animais não evidenciaram acumulação de insulina humana inalada no pulmão.

Populações especiais

Fumadores

Fumar aumenta consideravelmente a taxa e a extensão da absorção da insulina humana inalada (aumento na C_{max} em cerca de 3 a 5 vezes e na AUC em cerca de 2 a 3 vezes), pelo que pode aumentar o risco de hipoglicemia (ver secções 4.3 e 4.5).

Quando EXUBERA foi administrado a voluntários saudáveis após 2 horas de exposição passiva a fumo de cigarros, num ambiente experimental controlado, ocorreu uma redução na AUC e C_{max} de aproximadamente 17% e 30%, respectivamente (ver secção 4.5).

Doenças respiratórias (doença pulmonar subjacente)

Em indivíduos não diabéticos com asma ligeira a moderada, a AUC e a C_{max} da insulina humana inalada foi ligeiramente inferior comparativamente aos indivíduos sem asma, quando na ausência de tratamento broncodilatador.

Em indivíduos não diabéticos com DPOC, a absorção de insulina humana inalada foi, aparentemente, maior comparativamente à verificada em indivíduos sem DPOC (ver secção 4.4).

A administração de salbutamol, em doentes não diabéticos com asma ligeira a moderada, 30 minutos antes da administração de EXUBERA resultou num aumento na AUC e C_{max} de insulina entre 25 e 51%, quando comparada com a administração isolada de EXUBERA (ver secções 4.2 e 4.5).

A administração de fluticasona, em doentes não diabéticos com asma ligeira a moderada, 30 minutos antes da administração de EXUBERA não afectou a farmacocinética deste último (ver secção 4.5).

Compromisso renal

O efeito do compromisso renal sobre a absorção de insulina humana inalada não foi estudado (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático sobre a absorção de insulina humana inalada não foi estudado (ver secção 4.2).

Género

Em indivíduos com diabetes e sem diabetes, não se observaram diferenças aparentes na absorção de insulina humana inalada entre ambos os sexos.

Crianças e adolescentes

Em crianças (6-11 anos) e adolescentes (12-17 anos) com diabetes tipo 1, a insulina humana inalada foi absorvida mais rapidamente do que a insulina humana de acção rápida. A biodisponibilidade da insulina humana inalada relativamente à da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea foi comparável à observada em adultos com diabetes tipo 1 (ver secção 4.2).

Idosos

Nos indivíduos idosos com diabetes tipo 2, a insulina humana inalada foi absorvida mais rapidamente do que a insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea. A biodisponibilidade da insulina humana inalada relativamente à da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea foi comparável com a observada em indivíduos adultos mais jovens com diabetes tipo 2.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade por inalação em ratos e macacos efectuados por um período até 6 meses, não evidenciaram um risco especial para o tracto respiratório derivado da inalação do pó de insulina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Glicina
Citrato de sódio (na forma de dihidrato)
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Após a primeira abertura da bolsa: 3 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Após a abertura da bolsa: Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não refrigerar ou congelar os blisters de dose unitária.

O inalador e seus componentes devem ser conservados e utilizados num local seco.

Não refrigerar ou congelar o inalador de insulina.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um cartão de blisters contém 6 blisters destacáveis para dose unitária (PVC/alumínio). Cinco cartões de blisters encontram-se acondicionados num tabuleiro de plástico transparente termicamente moldado (PET) contendo um dessecante e fechado com uma tampa de plástico (PET) transparente. O tabuleiro está selado dentro de uma bolsa de folha laminada contendo um dessecante.

Tamanho das embalagens:

- Cartonagem contendo 30 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (1 bolsa)
- Cartonagem contendo 60 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (2 bolsas)

- Cartonagem contendo 90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (3 bolsas)
- Cartonagem contendo 180 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (6 bolsas)
- Cartonagem contendo 270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (9 bolsas)
- Cartonagem contendo 60 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (2 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Cartonagem contendo 270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (9 bolsas) e 6 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Um kit contendo 90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (3 bolsas), 1 inalador de insulina, 1 câmara de reserva e 6 Unidades de Libertação da Insulina (ULI) de reserva

Estão disponíveis embalagens adicionais contendo inalador de insulina, unidades de libertação de insulina e câmaras.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os blisters destacáveis para dose unitária de EXUBERA só podem ser usados com o inalador de insulina.

O inalador de insulina deve ser substituído anualmente.

A Unidade de Libertação da Insulina (ULI) deve ser substituída quinzenalmente.

Se o inalador de insulina for inadvertidamente exposto a condições de humidade extremas durante a utilização, a dose de insulina fornecida pelo mesmo poderá ser menor. Neste caso, a Unidade de Libertação de Insulina (ULI) deverá ser substituída antes da próxima inalação (ver secção 4.4).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
 Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
 Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/327/001
 EU/1/05/327/002
 EU/1/05/327/003
 EU/1/05/327/004
 EU/1/05/327/005
 EU/1/05/327/006
 EU/1/05/327/007
 EU/1/05/327/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

24/01/2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

EXUBERA 3 mg pó para inalação em recipiente unidose.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada blister de dose unitária contém 3 mg de insulina humana.

A exposição à insulina humana após administração de três blisters de 1 mg é significativamente maior do que a resultante após a administração de um único blister de 3 mg. Desta forma, o blister de 3 mg não é substituível por três blisters de 1 mg (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

Produzida por tecnologia de ADN recombinante utilizando Escherichia coli.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, em recipiente unidose.

Pó branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

EXUBERA está indicado para o tratamento de doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2, que não se encontram controlados adequadamente com agentes antidiabéticos orais e que necessitam de terapêutica com insulina.

EXUBERA também está indicado para o tratamento de doentes adultos com diabetes mellitus tipo 1, em adição à insulina de acção longa ou intermédia administrada por via subcutânea, nos casos em que os potenciais benefícios resultantes da adição de insulina inalada superam as potenciais condicionantes ao nível da segurança.

4.2 Posologia e modo de administração

EXUBERA (insulina humana inalada) é uma insulina de acção rápida para utilização na diabetes tipo 1 ou tipo 2. A insulina humana inalada pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com agentes antidiabéticos orais e/ou insulinas de acção longa ou intermédia de administração por via subcutânea, com o objectivo de otimizar o controlo da glicemia.

EXUBERA apresenta-se em blisters de dose unitária de 1 mg e 3 mg e destina-se à administração por via pulmonar através de inalação oral realizada exclusivamente com o inalador de insulina.

A inalação consecutiva de três blisters de dose unitária de 1 mg proporciona uma exposição à insulina significativamente superior à inalação do conteúdo de um blister de dose unitária de 3 mg. Assim, três blisters de dose unitária de 1 mg não devem ser substituídos por um blister de dose unitária de 3 mg (ver secções 2, 4.4 e 5.2).

A insulina humana inalada possui um início de acção mais rápido do que a insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea. Devido ao seu rápido início de acção, a insulina humana inalada deve ser administrada 10 minutos antes do início de uma refeição.

A posologia inicial e subsequente (dose e hora da toma) deve ser determinada pelo médico numa base individual e ser ajustada em função da resposta e das necessidades (por exemplo, regime alimentar, actividade física e hábitos de vida) individuais de cada doente.

Doses diárias e horário da administração

A posologia de insulina não é estabelecida por regras fixas. Porém, a dose inicial diária recomendada baseia-se na seguinte fórmula:

Peso corporal (kg) x 0,15 mg/kg = Dose Diária Total (mg). A dose diária total deve ser dividida em três administrações antes das refeições.

As orientações aproximadas para a dose inicial de EXUBERA, antes das refeições, baseadas no peso corporal do doente, encontram-se indicadas na Tabela 1:

Peso do Doente	Dose inicial por refeição	Dose aproximada em UI	Número de Blisters de 1 mg por Dose	Número de Blisters de 3 mg por Dose
30 a 39,9 kg	1 mg por refeição	3 UI	1	-
40 a 59,9 kg	2 mg por refeição	6 UI	2	-
60 a 79,9 kg	3 mg por refeição	8 UI	-	1
80 a 99,9 kg	4 mg por refeição	11 UI	1	1
100 a 119,9 kg	5 mg por refeição	14 UI	2	1
120 a 139,9 kg	6 mg por refeição	16 UI	-	2

Tabela 1: Orientações aproximadas para a Dose Inicial de EXUBERA, antes das refeições (baseadas no peso corporal do doente)

Um blister de 1 mg de insulina inalada é, aproximadamente, equivalente a 3 UI de insulina humana subcutânea de acção rápida. Um blister de 3 mg de insulina inalada é, aproximadamente, equivalente a 8 UI de insulina humana subcutânea de acção rápida. A tabela 1, que se encontra acima, contém a dose aproximada em UI de insulina humana de acção rápida, para a dose inicial de EXUBERA, em mg, a tomar antes das refeições.

Desta forma, EXUBERA deve ser utilizado com precaução em doentes com baixo peso corporal. A utilização de EXUBERA em doentes que necessitam de titulações de dose inferiores a 1 mg não é recomendada (ver secção 4.4).

Pode ser necessário ajustar a dose em função do volume da refeição e composição dos nutrientes, hora do dia (maior necessidade de insulina de manhã), glicemia antes da refeição, exercício físico recente ou previsto.

Caso existam afecções respiratórias intercorrentes (ex: bronquite, infecções do tracto respiratório superior), poderá ser necessário efectuar uma monitorização apertada da glicemia e um ajuste da dose numa base individual (ver secção 4.4).

Para mais detalhes sobre a utilização do inalador de insulina, ver instruções de utilização (IDU).

Compromisso hepático e renal

As necessidades de insulina podem estar diminuídas em doentes com compromisso hepático ou renal.

Crianças e adolescentes

A segurança a longo prazo da insulina humana inalada não foi estabelecida em doentes pediátricos com diabetes, pelo que não se recomenda a sua utilização em doentes com menos de 18 anos de idade (ver secção 5.2).

Idosos

A experiência de utilização de insulina inalada em doentes com idade ≥ 75 anos é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

A experiência de utilização de insulina inalada em doentes com insuficiência cardíaca congestiva é muito limitada, pelo que o seu uso não é recomendado nos doentes que tenham um comprometimento significativo da função pulmonar.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Hipoglicemia.

Os doentes não podem fumar durante o tratamento com EXUBERA e devem ter deixado de fumar pelo menos 6 meses antes de iniciarem a terapêutica com EXUBERA. No caso do doente começar ou recomeçar a fumar, EXUBERA deve ser descontinuado imediatamente devido ao risco acrescido de hipoglicemia, devendo ser utilizado um tratamento alternativo (ver secção 5.2).

Asma grave, instável ou mal controlada.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) grave (fase III ou IV GOLD).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes que iniciam o tratamento com EXUBERA devem receber instruções claras e detalhadas acerca da utilização do inalador (ver IDU). Os doentes devem inalar o pó de insulina através do bocal, fazendo uma inalação lenta e firme. Os doentes devem, em seguida, suster a respiração durante 5 segundos e expirar normalmente. Deve ser utilizada uma técnica de inalação consistente e padronizada para assegurar uma administração do fármaco consistente e optimizada.

Os doentes devem evitar a exposição do medicamento à humidade elevada ou condições de humidade relativa elevadas, por ex: o vapor de uma casa de banho, quando tomam a sua dose.

Se o inalador de insulina for inadvertidamente exposto a condições de humidade extremas durante a utilização, a dose de insulina fornecida pelo mesmo poderá ser menor. Neste caso, a Unidade de Libertação de Insulina (ULI) deverá ser substituída antes da próxima inalação (ver secção 6.6).

Posologia

A alteração da terapêutica de um doente para outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob rigorosa vigilância médica, uma vez que poderá ser necessário alterar a posologia.

A inalação consecutiva de três blisters de dose unitária de 1 mg proporciona uma exposição à insulina significativamente superior à inalação do conteúdo de um blister de dose unitária de 3 mg. Assim, três blisters de dose unitária de 1 mg não devem ser substituídos por um blister de dose unitária de 3 mg (ver secções 2, 4.2 e 5.2).

Caso o blister de 3 mg esteja temporariamente indisponível, devem-se utilizar dois blisters de 1 mg em substituição e monitorizar cuidadosamente os níveis de glicemia.

Um blister de 1 mg de insulina inalada é, aproximadamente, equivalente a 3 UI de insulina humana subcutânea de acção rápida. Assim, EXUBERA deve ser utilizado com precaução em doentes com baixo peso corporal. A utilização de EXUBERA em doentes que necessitam de titulações de dose inferiores a 1 mg não é recomendada (ver secção 4.2).

Hipoglicemia

A hipoglicemia, que de um modo geral é o efeito indesejável mais frequente dos tratamentos com insulina, incluindo EXUBERA, e com muitos antidiabéticos orais pode ocorrer quando a dose de insulina excede as necessidades de insulina. As hipoglicemias graves, especialmente quando recorrentes, podem causar lesões neurológicas. As hipoglicemias prolongadas ou graves podem ser potencialmente fatais.

Os sintomas de hipoglicemia normalmente ocorrem repentinamente e podem incluir: suores frios, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremores, ansiedade, cansaço ou fraqueza involuntários, confusão, dificuldades de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleias, náuseas e palpitações. A hipoglicemia grave pode conduzir a inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar num dano da função cerebral temporário ou permanente, ou mesmo na morte.

A hipoglicemia pode, geralmente, ser corrigida através da ingestão imediata de hidratos de carbono. Para poderem actuar imediatamente, os doentes devem ter sempre glucose consigo.

A omissão de uma refeição ou a realização de exercício físico não planeado e enérgico pode conduzir a uma situação de hipoglicemia.

Nos doentes em que o controlo da glicemia melhorou consideravelmente, por exemplo através de uma terapêutica intensiva com insulina, poderá ocorrer uma alteração nos sintomas habituais de aviso de hipoglicemia, devendo ser prevenidos deste facto.

Os sintomas de aviso habituais poderão desaparecer em doentes com diabetes de longa duração.

Alguns doentes que sofreram reacções de hipoglicemia após mudarem de insulina de origem animal para humana, referiram que os primeiros sintomas de aviso de hipoglicemia foram menos pronunciados ou diferentes dos verificados com a insulina utilizada anteriormente.

Antes de efectuar viagens que impliquem mudanças de fuso horário, o doente deve ser aconselhado a consultar o médico, uma vez que poderá haver alterações nas horas de administração de insulina e das refeições.

Uma posologia inadequada ou a descontinuação do tratamento, especialmente em diabéticos insulino-dependentes, pode causar hiperglicemia e cetoacidose diabética; situações que são potencialmente fatais.

Quando utilizado com outros agentes antidiabéticos, a dose de cada um desses medicamentos deve ser ajustada cuidadosamente para se determinar a dose otimizada, necessária à obtenção do efeito farmacológico pretendido.

As necessidades de insulina podem alterar-se durante situações intercorrentes, tais como doenças, distúrbios emocionais ou stress.

Segurança pulmonar

Distúrbios respiratórios subjacentes

EXUBERA não deve ser administrado em doentes com doença pulmonar, tal como asma ou DPOC, visto que os dados que suportam a segurança da sua utilização nestes doentes são limitados.

A utilização concomitante de broncodilatadores, tais como salbutamol, pode aumentar a absorção de EXUBERA e, portanto, aumentar o risco de hipoglicemia quando utilizados para aliviar sintomas respiratórios agudos (ver secção 4.5).

Respiratório

Raramente pode ocorrer broncospasmo. Qualquer doente que tenha esta reacção deverá descontinuar EXUBERA e procurar uma avaliação médica imediatamente. A re-administração de EXUBERA requer uma avaliação cuidadosa do risco, podendo apenas ser efectuada sob uma monitorização médica rigorosa em instalações clínicas adequadas.

Declínio da função pulmonar

Nos ensaios clínicos, foram observadas diferenças pequenas mas consistentes entre os grupos de tratamento relativamente ao declínio na função pulmonar (particularmente no Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁), favorecendo o grupo tratado com o comparador. Em ensaios clínicos com duração até dois anos, não se observou um declínio acelerado para além dos 3-6 meses. Após 2 anos de tratamento, estas pequenas diferenças entre os grupos de tratamento desapareceram nas 6 semanas seguintes à descontinuação da terapêutica (ver secções 4.8 e 5.1).

Todos os doentes que iniciam o tratamento com EXUBERA devem realizar uma avaliação da função pulmonar, para determinar os valores basais (ex: espirometria para medir o VEF₁). A eficácia e a segurança da insulina humana inalada em doentes com VEF₁ previsto < 70% não foram estabelecidas pelo que não se recomenda a utilização de insulina humana inalada nesta população. Recomenda-se uma avaliação da função pulmonar de seguimento após os primeiros 6 meses de terapêutica. Se aos 6 meses for observado um declínio no VEF < 15%, a espirometria deve ser repetida ao fim de 1 ano de terapêutica e seguidamente de forma anual. Se aos 6 meses for observado um declínio da função pulmonar de 15-20% ou >500 ml, relativamente aos valores basais, deverá repetir-se o exame de espirometria após 3 meses.

Nos doentes com uma redução confirmada do VEF₁ (i.e.: pelos menos dois testes consecutivos, com 3 a 4 semanas de intervalo) > 20%, relativamente aos valores basais, a terapêutica com EXUBERA deve ser descontinuada e o doente monitorizado conforme clinicamente indicado. Não existe experiência relativa à reiniciação da terapêutica de EXUBERA em doentes que recuperam a função pulmonar.

Os doentes que desenvolvem dispneia durante o tratamento com EXUBERA, devem ser examinados quanto à existência de causas pulmonares ou cardíacas. Na presença de edema pulmonar, ou função pulmonar reduzida de forma clinicamente significativa, o tratamento com EXUBERA deve ser descontinuado e o doente deve passar a utilizar insulina injectável.

Afecções respiratórias intercorrentes

Durante os estudos clínicos, EXUBERA foi administrado em doentes com afecções respiratórias intercorrentes (por exemplo, bronquite, infecções do tracto respiratório superior). Não se observou um risco aumentado de hipoglicemia ou de controlo glicémico deficiente nestes ensaios. Durante as afecções respiratórias intercorrentes pode ser necessário vigiar rigorosamente as concentrações sanguíneas de glucose e ajustar a dose numa base individual (ver secção 4.2). Não existe experiência de EXUBERA em doentes com pneumonia.

Antigos fumadores

Nos ensaios clínicos de EXUBERA houve 6 casos diagnosticados de neoplasia primária do pulmão no grupo de doentes tratados com EXUBERA e 1 caso diagnosticado no grupo de doentes tratados com o comparador. Houve também uma notificação pós-comercialização de neoplasia primária do pulmão num doente tratado com EXUBERA.

A incidência de diagnóstico de neoplasia primária do pulmão, nos ensaios clínicos controlados de EXUBERA, por 100 anos-doente de exposição ao fármaco em estudo foi de 0,130 (5 casos em mais de 3800 anos-doente) no grupo de doentes tratados com EXUBERA e de 0,03 (1 caso em mais de 3900 anos-doente) no grupo de doentes tratados com o comparador. Os casos não foram suficientes

para determinar se a ocorrência destes acontecimentos está relacionada com EXUBERA. Todos os doentes aos quais foi diagnosticado cancro do pulmão tinham antecedentes de tabagismo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Algumas substâncias afectam o metabolismo da glucose e podem requerer o ajuste da dose de insulina.

As substâncias que podem aumentar o efeito de redução da glicemia e aumentar a susceptibilidade à hipoglicemia incluem agentes antidiabéticos orais, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), inibidores da monoamino oxidase (MAO), bloqueadores beta não selectivos, salicilatos e antibióticos sulfonamídicos.

A administração de salbutamol antes de EXUBERA pode originar um aumento na absorção da insulina (ver secção 5.2).

A administração de fluticasona antes de EXUBERA parece não afectar a absorção de insulina (ver secção 5.2).

A taxa e extensão da absorção de EXUBERA encontra-se bastante aumentada em indivíduos com hábitos tabágicos activos, enquanto que em indivíduos não fumadores, devido à exposição passiva do fumo do tabaco, se encontra diminuída (ver secções 4.3 e 5.2).

As substâncias que podem diminuir o efeito de redução da glicemia incluem corticosteróides, danazol, contraceptivos orais, hormonas tiróideias, hormona do crescimento, agentes simpatomiméticos e tiazidas. A octreotida/lanreotida tanto pode reduzir como aumentar as necessidades de insulina.

Os bloqueadores beta podem mascarar os sintomas de hipoglicemia. O álcool pode intensificar e prolongar o efeito hipoglicemiante da insulina.

A administração de EXUBERA, em doentes não diabéticos com asma ligeira a moderada, 10 minutos antes da administração de salbutamol, não afectou a broncodilatação provocada por este fármaco.

Não foram estudados outros fármacos capazes de alterar a absorção ou a permeabilidade pulmonar. Recomenda-se uma monitorização rigorosa da glicemia e uma titulação de dose adequada, quando a insulina humana inalada é administrada nestes doentes. A utilização concomitante de EXUBERA com estes fármacos deve ser efectuada cautelosamente.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existe experiência clínica com EXUBERA durante a gravidez. A insulina inalada induz frequentemente a produção de anticorpos de insulina; desconhece-se o risco deste efeito para o feto. Desta forma, EXUBERA não deve ser utilizado durante a gravidez. Caso uma doente em tratamento com EXUBERA fique grávida, deve-se substituir EXUBERA por uma insulina apropriada para administração por via subcutânea.

As mulheres que amamentam podem necessitar de ajustes na dose de insulina e na dieta.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como acontece com as outras insulinas, a capacidade de concentração e de reacção do doente pode estar diminuída como resultado da hipoglicemia. Este facto pode constituir um factor de risco em situações nas quais estas capacidades são particularmente importantes (por exemplo, conduzir ou utilizar máquinas).

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de EXUBERA isoladamente, ou em combinação com insulina subcutânea ou agentes orais foi avaliada em estudos clínicos com mais de 2700 doentes com diabetes tipo 1 ou 2, incluindo mais de 1975 adultos expostos por um período superior a 6 meses e mais de 745 adultos por um período superior a 2 anos.

O quadro seguinte apresenta as reacções adversas observadas em ensaios clínicos controlados que incluíram mais de 1970 doentes expostos ao EXUBERA.

Sistema de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)
Infecções e infestações			Faringite
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Dispneia Tosse produtiva Garganta irritada Garganta seca	Epistaxe Broncospasmo Respiração ofegante Disfonia Dor faringolaríngea Distúrbio amigdalino
Doenças gastrointestinais			Boca seca
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Dor no peito

Nota: No programa clínico global, incluindo os estudos de extensão não controlados, foram relatados dois casos de efusão pleural, nos quais não se pode excluir a possibilidade de serem relacionados com o tratamento.

Hipoglicemia

Tal como acontece com as outras insulinas, a hipoglicemia foi o efeito indesejável observado mais frequentemente em doentes tratados com EXUBERA.

Tosse

A tosse teve tendência a ocorrer dentro de segundos a minutos após a inalação de insulina, com uma gravidade predominantemente ligeira. A tosse decresceu com o passar do tempo. Um por cento dos doentes descontinuou o tratamento com EXUBERA devido à tosse.

Dispneia

A maioria dos casos reportados de dispneia (> 95%) apresentava gravidade ligeira a moderada. No grupo dos doentes tratados com EXUBERA, 0,4% descontinuaram o tratamento devido a dispneia.

Dor no peito

Foi reportada uma série de diferentes sintomas ao nível do peito que foram considerados efeitos adversos relacionados com o tratamento e referidos como sendo uma dor no peito não específica. A maioria destes acontecimentos (> 95%) foi reportada como sendo de gravidade ligeira a moderada. Um doente do grupo tratado com EXUBERA e outro do grupo tratado com o comparador

descontinuaram a terapêutica devido a dor no peito. É importante realçar que a incidência dos efeitos adversos devidos a todas as causas relacionadas com a doença coronária, tais como angina de peito ou enfarte do miocárdio, não foi superior no grupo de tratamento com EXUBERA.

Outras reacções

Declínio no VEF₁

Foram observadas pequenas diferenças entre os grupos de tratamento relativamente ao declínio no VEF₁, no grupo de EXUBERA relativamente ao tratamento comparador. Em ensaios clínicos com duração até dois anos, não se observou um declínio acelerado para além dos 3-6 meses. A descontinuação de EXUBERA após 2 anos, originou o desaparecimento das diferenças entre os grupos de tratamento dentro de 6 semanas (ver secções 4.4 e 5.1).

Ocorreu um declínio $\geq 15\%$ no VEF₁, relativamente aos valores basais, em 1,3% dos doentes com diabetes tipo 1 tratados com EXUBERA e em 5,0% dos doentes com diabetes tipo 2 tratados com EXUBERA.

Anticorpos de insulina

Os anticorpos de insulina podem desenvolver-se durante o tratamento com todas as insulinas, incluindo EXUBERA. Em ensaios clínicos, os anticorpos de insulina desenvolveram-se mais frequentemente e os níveis médios de anticorpos de insulina foram mais elevados nos doentes que substituíram a insulina humana administrada por via subcutânea por EXUBERA, comparativamente aos doentes que a continuaram a receber. Os níveis de anticorpos de insulina foram superiores nos doentes com diabetes tipo 1 relativamente aos com diabetes tipo 2, havendo uma estabilização dentro de 6-12 meses de exposição em ambos os grupos. O significado clínico desses anticorpos não foi identificado.

Reacções de hipersensibilidade

Tal como acontece com as outras insulinas, podem ocorrer muito raramente reacções alérgicas generalizadas. Essas reacções à insulina ou aos excipientes podem, por exemplo, estar associadas a reacções cutâneas generalizadas, angioedema, broncospasmo, hipotensão e choque, e podem ser potencialmente fatais (ver secção 4.4 Respiratório).

Edema e anomalias da refração ocular

A terapêutica com insulina pode causar retenção de sódio e edema. As anomalias de refração ocular podem ocorrer após o início do tratamento com insulina. Estes efeitos são, habitualmente, passageiros.

4.9 Sobredosagem

É possível a ocorrência de hipoglicemia como resultado de um excesso de insulina em relação aos alimentos ingeridos, ao consumo energético ou a ambos.

Os episódios ligeiros de hipoglicemia podem habitualmente ser tratados com hidratos de carbono orais. Poderá ser necessário efectuar ajustes na posologia do medicamento, no padrão das refeições ou na actividade física.

Os episódios mais graves, com desenvolvimento de estados de coma, convulsões ou perturbações neurológicas, podem ser tratados com glucagom (de 0,5 a 1 mg) intramuscular/subcutâneo, ou glucose concentrada intravenosa. Caso o doente não responda ao glucagom dentro de 10 a 15 minutos, deve-se proceder à administração de glucose por via intravenosa.

Recomenda-se a administração de hidratos de carbono, por via oral, quando o doente recupera a consciência, por forma a evitar uma recaída.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, código ATC: A10AF01

Modo de acção

A insulina humana diminui a glicemia e promove os efeitos anabólicos e a redução dos catabólicos, aumenta o transporte da glucose para o interior das células e a formação de glicogénio nos músculos e no fígado, e melhora a utilização de piruvato. Inibe a glicogenólise e a gliconeogénese, aumenta a lipogénese no fígado e no tecido adiposo, e inibe a lipólise. Também promove a captação celular de aminoácidos e a síntese de proteínas, e aumenta a captação celular de potássio.

A insulina humana inalada, à semelhança dos análogos de insulina de acção rápida, tem um início de actividade hipoglicemiante mais rápido comparativamente à insulina humana solúvel administrada por via subcutânea. A insulina humana inalada tem uma duração de actividade hipoglicemiante comparável à da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea e mais prolongada do que a dos análogos de insulina de acção rápida (ver Figura 1).

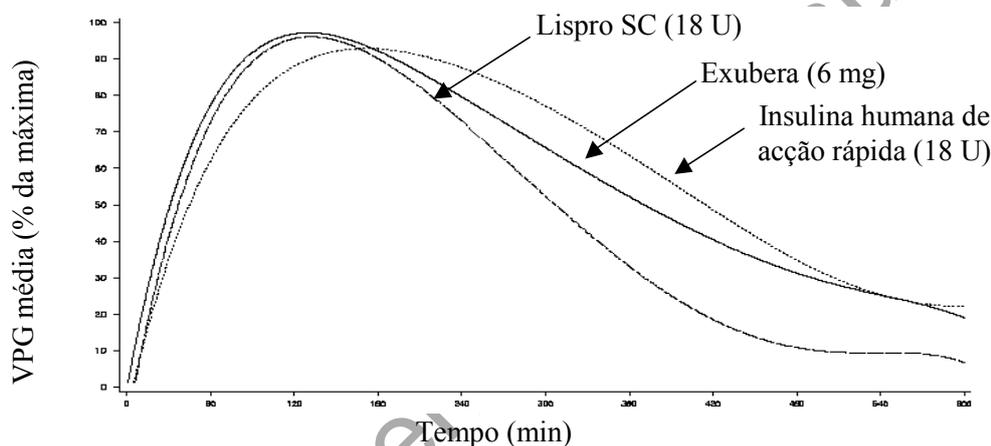


Figura 1. Velocidade média de perfusão de glucose (VPG) normalizada para a VPGmax para o tratamento de cada indivíduo versus tempo em voluntários sãos.

Quando a insulina humana é inalada, a actividade hipoglicemiante tem início em 10 a 20 minutos e o efeito máximo é observado cerca de 2 horas após a inalação. A duração da acção é de aproximadamente 6 horas.

Em indivíduos com diabetes tipo 1 ou tipo 2, a insulina humana inalada tem um efeito hipoglicemiante mais rápido nas primeiras horas após a administração, em comparação com a insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea.

A variabilidade intra-individual da actividade hipoglicemiante da insulina humana inalada foi, geralmente, comparável à da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea, em indivíduos com diabetes mellitus tipos 1 e 2.

A utilização de insulina humana inalada está associada a um aumento da frequência e dos níveis de anticorpos de insulina. Num estudo prospectivo exploratório com a duração de 6 meses em indivíduos com diabetes tipo 1, não se observaram alterações na farmacodinâmica da glucose com a insulina humana inalada.

Informação sobre ensaios clínicos

Os ensaios clínicos controlados realizados na diabetes tipo 1 ou tipo 2 demonstraram que EXUBERA produz e mantém um controlo efectivo da glicemia, comparável ao da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea.

Diabetes tipo 1

Nos ensaios clínicos realizados na diabetes tipo 1, os doentes que utilizavam um regime com EXUBERA em combinação com insulina de acção prolongada ou intermédia, apresentaram reduções semelhantes na HbA1c comparativamente aos doentes que tomavam insulina subcutânea isoladamente. A percentagem de doentes que atingiram o objectivo de HbA1c < 7,0% foi comparável entre os grupos de tratamento.

Os níveis plasmáticos de glucose em jejum eram significativamente mais baixos nos doentes tratados com regimes incluindo EXUBERA, comparativamente aos tratados apenas com insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea.

Diabetes tipo 2

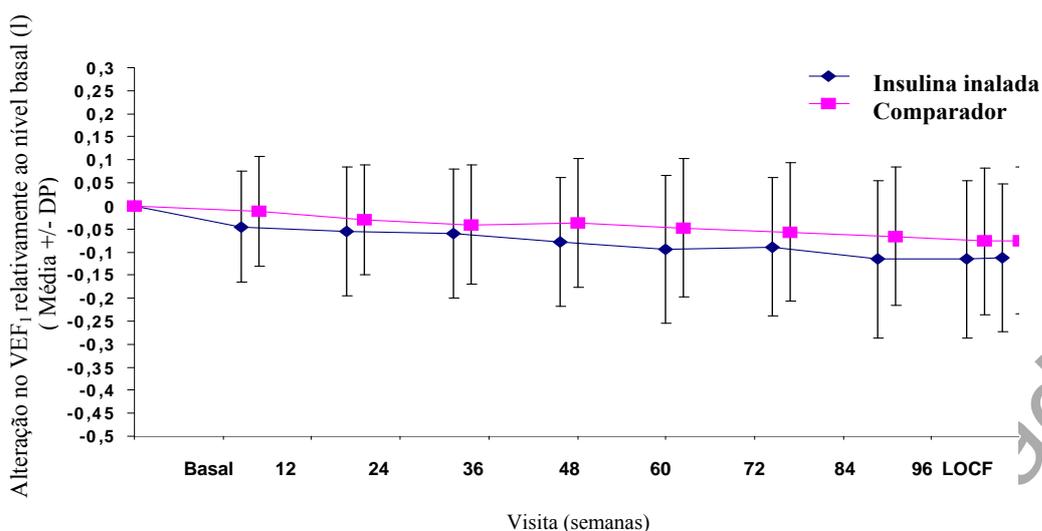
Num ensaio clínico realizado na diabetes tipo 2, os doentes que utilizavam um regime com EXUBERA em combinação com insulina de acção prolongada ou intermédia apresentaram alterações semelhantes em HbA1c comparativamente aos doentes tratados apenas com insulina subcutânea. Os níveis plasmáticos de glucose em jejum foram significativamente mais baixos nos doentes tratados com regimes incluindo EXUBERA comparativamente aos tratados com insulina subcutânea.

Nos ensaios clínicos envolvendo doentes com diabetes tipo 2 não suficientemente controlados apenas com agentes orais, os doentes que utilizavam um regime com EXUBERA isoladamente ou em combinação com agentes orais, apresentaram melhorias mais acentuadas na HbA1c comparativamente aos tratados apenas com agentes orais. Na maioria dos estudos, as percentagens de doentes que atingiram o objectivo de HbA1c < 7,0% foram superiores aos que utilizavam regimes incluindo EXUBERA comparativamente aos tratados com agentes orais isoladamente. Os níveis plasmáticos de glucose em jejum foram semelhantes ou mais baixos nos doentes tratados com regimes incluindo EXUBERA comparativamente aos tratados apenas com agentes orais. Nos doentes com diabetes tipo 2 suficientemente controlados com agentes orais, o controlo glicémico não foi melhorado pela utilização de insulina inalada.

Declínio no VEF₁

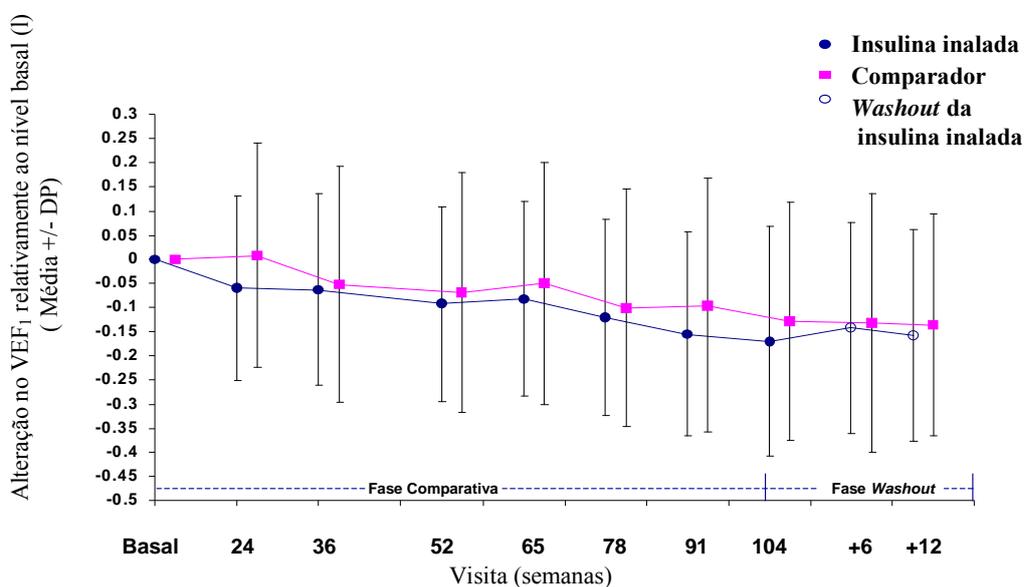
Foram conduzidos estudos aleatorizados, abertos, com grupos paralelos, em indivíduos com diabetes tipo 1 e tipo 2, para analisar as alterações no VEF₁, após início do tratamento com EXUBERA. Tanto nos indivíduos tratados com EXUBERA como nos tratados com o comparador, verificou-se um declínio na função pulmonar ao longo do período de duração destes estudos (Figuras 2 e 3). Após 2 anos de terapêutica, verificaram-se pequenas diferenças entre os grupos de tratamento (favorecendo o comparador), relativamente ao nível basal, de 0,034l nos doentes com diabetes tipo 1 e 0,039l nos doentes com diabetes tipo 2.

Ocorreu um declínio $\geq 15\%$ no VEF₁, relativamente aos valores basais, em 1,3% dos doentes com diabetes tipo 1 tratados com EXUBERA e 1,0% dos tratados com o comparador; e em 5,0% dos doentes com diabetes tipo 2 tratados com EXUBERA e 3,4% dos tratados com o comparador.



N = Número de doentes no nível basal, semana 12, semana 24, semana 36, semana 48, semana 60, semana 72, semana 84, semana 96, LOCF
 Insulina inalada N=236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Comparador N=253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figura 2. Alteração observada no VEF₁ relativamente ao nível basal (l), em doentes com diabetes mellitus tipo 1.



N = Número de doentes no nível basal, semana 52, semana 104, semana +6, semana +12.
 Insulina inalada e "washout" de insulina inalada N = 158, 155, 143, 139, 123. Comparador N = 145, 143, 125, 129, 120.

Figura 3. Alteração observada no VEF₁ relativamente ao nível basal (l), em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

Em ensaios de fase 2/3, 9 dos 2498 indivíduos tratados com EXUBERA foram retirados do ensaio devido ao declínio na função pulmonar, cuja VEF₁ no final do estudo demonstrou um declínio de $\geq 15\%$ relativamente aos valores basais. Estes doentes sofreram uma redução média no VEF₁ de 21% (intervalo de 16%-33%), relativamente aos valores basais e foram tratados com EXUBERA durante

um período médio de 23 meses. Seis destes doentes que saíram do ensaio foram submetidos a testes de acompanhamento da função pulmonar. Destes doentes, 5 exibiram uma melhoria significativa no VEF₁ após descontinuação da terapêutica e um doente manteve o mesmo valor do final do estudo. Não existe informação disponível para os 3 restantes indivíduos que saíram do ensaio.

Reversibilidade no VEF₁

Em indivíduos com diabetes tipo 1, o desaparecimento das pequenas diferenças entre os grupos (0,0101 favorecendo o comparador) ocorreu nas 2 semanas após a descontinuação de um tratamento de 12 semanas com EXUBERA. Em indivíduos com diabetes tipo 2, o desaparecimento das pequenas diferenças entre os grupos (0,0391 favorecendo o comparador) ocorreu nas 6 semanas após a descontinuação da terapêutica de 2 anos com EXUBERA (Figura 3). Num grupo mais pequeno (n=36), constituído por indivíduos com diabetes tipo 1 e indivíduos com diabetes tipo 2 tratados com EXUBERA, durante um período > 36 meses, a descontinuação da terapêutica originou um aumento médio no VEF₁ de 0,036l, durante os 6 meses subsequentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A insulina humana inalada é administrada por via pulmonar. A insulina humana inalada é absorvida tão rapidamente como os análogos de insulina de acção rápida e mais rapidamente do que a insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea, em indivíduos saudáveis e com diabetes tipo 1 ou tipo 2 (ver Figura 4).

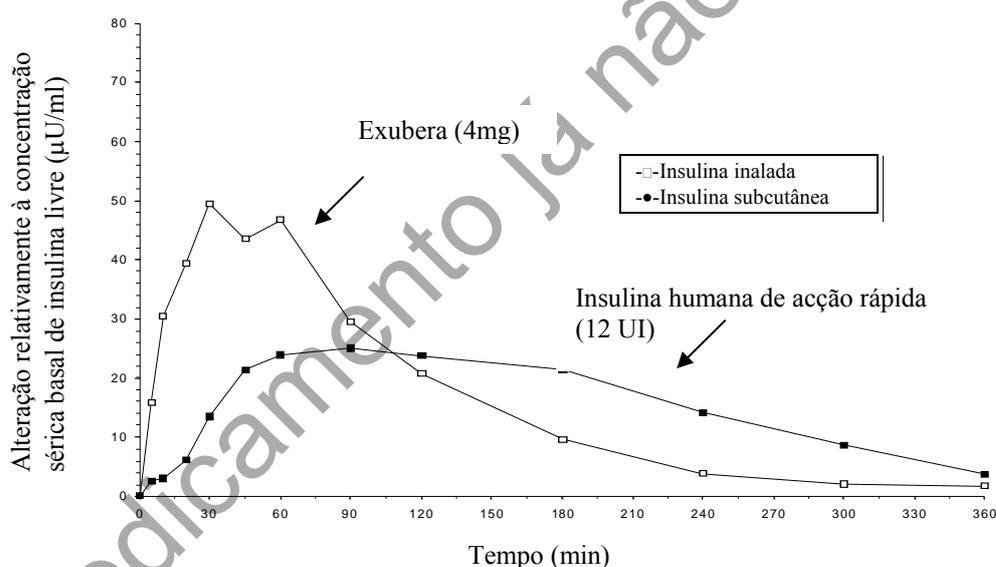


Figura 4: Variações médias nas concentrações séricas de insulina livre (µU/ml), após inalação de 4 mg de insulina humana ou injeção subcutânea de 12 UI de insulina humana de acção rápida, em indivíduos obesos com diabetes de tipo 2.

O tempo para atingir a concentração máxima de insulina (T_{max}) é, geralmente, metade do da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea. Com a insulina humana inalada, a concentração máxima de insulina é atingida, geralmente, aos 45 minutos. Em indivíduos com diabetes tipo 1 e 2, a variabilidade intra-individual do tempo para atingir a concentração máxima de insulina foi menor com a insulina humana inalada do que com a insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea.

Nos indivíduos com diabetes mellitus tipo 1, a insulina humana inalada demonstrou uma variabilidade intra-individual da AUC comparável à da insulina humana de acção rápida em administração subcutânea. Relativamente à C_{max} , a variabilidade intra-individual da insulina inalada é superior à da

insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea. Nos indivíduos obesos com diabetes tipo 2, a variabilidade intra-individual foi comparável ou inferior à da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea, para os valores de C_{max} e AUC.

A biodisponibilidade relativa de EXUBERA é de, aproximadamente, 10 %, comparativamente à da insulina de acção rápida administrada por via subcutânea. Ao contrário das preparações de insulina para administração subcutânea, a biodisponibilidade de EXUBERA não é influenciada pelo Índice de Massa Corporal.

Num estudo realizado em indivíduos saudáveis, a exposição sistémica (AUC e C_{max}) da insulina humana inalada aumentou de uma forma aproximadamente proporcional à dose, de 1 mg para 6 mg, quando se administrou um máximo de dois blisters de qualquer uma das concentrações ou das suas combinações. Num estudo que comparou a forma de dosagem de três blisters de 1 mg com um blister de 3 mg, os valores de C_{max} e AUC por inalação de três blisters de 1 mg foram cerca de 30% e 40% mais elevados do que os produzidos por inalação de um blister de 3 mg, o que indica que três blisters de 1 mg não são substituíveis por um blister de 3 mg (ver secções 2, 4.2 e 4.4).

Em indivíduos saudáveis, foi observada uma biodisponibilidade superior em, aproximadamente, 40 % após administração de três blisters de dose unitária de 1 mg, comparativamente à observada com um blister de dose unitária de 3 mg. Uma explicação para a diferença nas biodisponibilidades parece ser a existência de diferentes rácios entre a energia e a massa dos blisters de dose unitária de 1 mg e de 3 mg, visto que a existência de menos pó no blister leva a que o inalador seja mais eficiente na distribuição e desaglomeração do mesmo, originando uma maior proporção de partículas de tamanho pequeno e aerodinâmico nos blisters de 1 mg (ver secções 2 e 4.4).

Distribuição

Após inalação oral de uma dose única de insulina humana, aproximadamente, 30% do total do conteúdo do blister permanece no blister ou no dispositivo, 20% deposita-se na orofaringe, 10% nas vias aéreas condutoras e 40% chega aos tecidos profundos do pulmão.

Os estudos em modelos animais não evidenciaram acumulação de insulina humana inalada no pulmão.

Populações especiais

Fumadores

Fumar aumenta consideravelmente a taxa e a extensão da absorção da insulina humana inalada (aumento na C_{max} em cerca de 3 a 5 vezes e na AUC em cerca de 2 a 3 vezes), pelo que pode aumentar o risco de hipoglicemia (ver secções 4.3 e 4.5).

Quando EXUBERA foi administrado a voluntários saudáveis após 2 horas de exposição passiva a fumo de cigarros, num ambiente experimental controlado, ocorreu uma redução na AUC e C_{max} de aproximadamente 17% e 30%, respectivamente (ver secção 4.5).

Doenças respiratórias (doença pulmonar subjacente)

Em indivíduos não diabéticos com asma ligeira a moderada, a AUC e a C_{max} da insulina humana inalada foi ligeiramente inferior comparativamente aos indivíduos sem asma, quando na ausência de tratamento broncodilatador.

Em indivíduos não diabéticos com DPOC, a absorção de insulina humana inalada foi, aparentemente, maior comparativamente à verificada em indivíduos sem DPOC (ver secção 4.4).

A administração de salbutamol, em doentes não diabéticos com asma ligeira a moderada, 30 minutos antes da administração de EXUBERA resultou num aumento na AUC e C_{max} de insulina entre 25 e 51%, quando comparada com a administração isolada de EXUBERA (ver secções 4.2 e 4.5).

A administração de fluticasona, em doentes não diabéticos com asma ligeira a moderada, 30 minutos antes da administração de EXUBERA não afectou a farmacocinética deste último (ver secção 4.5).

Compromisso renal

O efeito do compromisso renal sobre a absorção de insulina humana inalada não foi estudado (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático sobre a absorção de insulina humana inalada não foi estudado (ver secção 4.2).

Género

Em indivíduos com diabetes e sem diabetes, não se observaram diferenças aparentes na absorção de insulina humana inalada entre ambos os sexos.

Crianças e adolescentes

Em crianças (6-11 anos) e adolescentes (12-17 anos) com diabetes tipo 1, a insulina humana inalada foi absorvida mais rapidamente do que a insulina humana de acção rápida. A biodisponibilidade da insulina humana inalada relativamente à da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea foi comparável à observada em adultos com diabetes tipo 1 (ver secção 4.2).

Idosos

Nos indivíduos idosos com diabetes tipo 2, a insulina humana inalada foi absorvida mais rapidamente do que a insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea. A biodisponibilidade da insulina humana inalada relativamente à da insulina humana de acção rápida administrada por via subcutânea foi comparável com a observada em indivíduos adultos mais jovens com diabetes tipo 2.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade por inalação em ratos e macacos efectuados por um período até 6 meses, não evidenciaram um risco especial para o tracto respiratório derivado da inalação do pó de insulina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Glicina
Citrato de sódio (na forma de dihidrato)
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Após a primeira abertura da bolsa: 3 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Após a abertura da bolsa: Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não refrigerar ou congelar os blisters de dose unitária.

O inalador e seus componentes devem ser conservados e utilizados num local seco.

Não refrigerar ou congelar o inalador de insulina.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um cartão de blisters contém 6 blisters destacáveis para dose unitária (PVC/alumínio). Cinco cartões de blisters encontram-se acondicionados num tabuleiro de plástico transparente termicamente moldado (PET) contendo um dessecante e fechado com uma tampa de plástico (PET) transparente. O tabuleiro está selado dentro de uma bolsa de folha laminada contendo um dessecante.

Tamanho das embalagens:

- Cartonagem contendo 30 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (1 bolsa)
- Cartonagem contendo 60 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (2 bolsas)
- Cartonagem contendo 90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (3 bolsas)
- Cartonagem contendo 180 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (6 bolsas)
- Cartonagem contendo 270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (9 bolsas)
- Cartonagem contendo 60 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (2 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Cartonagem contendo 90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (3 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Cartonagem contendo 180 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (6 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Cartonagem contendo 270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (9 bolsas) e 6 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Um kit contendo 90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (3 bolsas), 1 inalador de insulina, 1 câmara de reserva e 6 Unidades de Libertação da Insulina (ULI) de reserva

Estão disponíveis embalagens adicionais contendo inalador de insulina, unidades de libertação de insulina e câmaras.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os blisters destacáveis para dose unitária de EXUBERA só podem ser usados com o inalador de insulina.

O inalador de insulina deve ser substituído anualmente.

A Unidade de Libertação da Insulina (ULI) deve ser substituída quinzenalmente.

Se o inalador de insulina for inadvertidamente exposto a condições de humidade extremas durante a utilização, a dose de insulina fornecida pelo mesmo poderá ser menor. Neste caso, a Unidade de Libertação de Insulina (ULI) deverá ser substituída antes da próxima inalação (ver secção 4.4).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/327/009
EU/1/05/327/010
EU/1/05/327/011
EU/1/05/327/012
EU/1/05/327/013
EU/1/05/327/014
EU/1/05/327/015
EU/1/05/327/016
EU/1/05/327/017
EU/1/05/327/018

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

24/01/2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

Pfizer Manufacturing Frankfurt GmbH & Co. KG
Industry Park Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG
Heinrich Mack Strasse 35
89257 Illertissen
Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve implementar, ao nível nacional, um plano educacional antes da comercialização, de acordo com o combinado com as autoridades competentes de cada Estado Membro.

Como parte desse plano, o titular de autorização de introdução no Mercado fornecerá materiais educacionais aos profissionais de saúde e aos doentes, tendo em vista minimizar o risco e assegurar a utilização segura e eficaz do medicamento pelo doente.

Os materiais educacionais devem consistir em informação direccionada para minimizar os acontecimentos adversos e suportar uma utilização eficaz, através de educação adequada sobre:

- a) A necessidade de executar uma técnica de inalação consistente e padronizada para assegurar uma distribuição do fármaco consistente e otimizada
- b) As precauções especiais a ter com o inalador de insulina
- c) A hipoglicemia
- d) A falta de equivalência entre a dose de 1 mg e 3 mg
- e) A magnitude dos passos de titulação de dose e respectivas precauções
- f) A alteração da função pulmonar e a necessidade de monitorizar a função pulmonar
- g) Os hábitos tabágicos no que diz respeito às alterações que provocam na farmacocinética
- h) Os eventos pulmonares raros
- i) Níveis aumentados de anticorpos de insulina
- j) Recomendações para populações especiais; doenças pulmonares subjacentes, tal como a asma e a DPOC, insuficiência cardíaca congestiva, gravidez, crianças e adolescentes

• **OUTRAS CONDIÇÕES**

O titular de autorização de introdução no mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância está implementado e em funcionamento antes do medicamento ser colocado no mercado.

O titular de autorização de introdução no mercado compromete-se a realizar os estudos e as actividades adicionais de farmacovigilância descritas no plano de farmacovigilância.

Deve submeter-se um Plano de Gestão do Risco actualizado, de acordo com a orientação do CHMP “Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use”, simultaneamente com os RPS, dentro de 60 dias após atingir um marco importante (Farmacovigilância ou Minimização do risco), quando os resultados de um estudo ficam disponíveis ou a pedido de uma Autoridade Competente.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem/blisters de dose unitária (30, 60, 90, 180 e 270)

1. NOME DO MEDICAMENTO

EXUBERA 1 mg pó para inalação em recipiente unidose
Insulina humana

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada blister de dose unitária contém 1 mg de insulina humana.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: manitol, glicina, citrato de sódio (na forma de dihidrato), hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose

30 x 1 blisters destacáveis para dose unitária
60 x 1 blisters destacáveis para dose unitária
90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária
180 x 1 blisters destacáveis para dose unitária
270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.

Utilizar apenas com o inalador de insulina.

Consultar o folheto informativo e as instruções de utilização do inalador antes de utilizar.

Não substitua três blisters de 1 mg por um blister de 3 mg. Caso não existam blisters de 3 mg disponíveis, utilize apenas dois blisters de 1 mg em substituição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Após a abertura da bolsa: Conservar a temperatura inferior a 25°C. Utilizar dentro de 3 meses após a abertura.

Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/327/001
EU/1/05/327/002
EU/1/05/327/003
EU/1/05/327/004
EU/1/05/327/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INSTRUÇÕES EM BRAILLE

EXUBERA 1 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

EXUBERA 1 mg pó para inalação em recipiente unidose
Insulina humana

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA ROTULAGEM INTERMÉDIA**(BOLSA)****1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

EXUBERA 1 mg pó para inalação em recipiente unidose
Insulina humana

2. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose

30 x 1 blisters destacáveis para dose unitária

3. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.

Não substitua três blisters de 1 mg por um blister de 3 mg. Caso não existam blisters de 3 mg disponíveis, utilize apenas dois blisters de 1 mg em substituição.

4. PRAZO DE VALIDADE

EXP :

5. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited

6. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot:

7. OUTRO

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem/blisters de dose unitária (60, 90, 270)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

EXUBERA 1 mg pó para inalação em recipiente unidose
Insulina humana

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada blister de dose unitária contém 1 mg de insulina humana.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: manitol, glicina, citrato de sódio (na forma de dihidrato), hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose

Cartonagem contendo: 60 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (2 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva

Cartonagem contendo: 270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (9 bolsas) e 6 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva

Cartonagem contendo: 90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (3 bolsas), 1 inalador de insulina, 1 câmara de reserva e 6 Unidades de Libertação da Insulina (ULI) de reserva

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.

Utilizar apenas com o inalador de insulina.

Consultar o folheto informativo e as instruções de utilização do inalador antes de utilizar.

Não substitua três blisters de 1 mg por um blister de 3 mg. Caso não existam blisters de 3 mg disponíveis, utilize apenas dois blisters de 1 mg em substituição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Após a abertura da bolsa: Conservar a temperatura inferior a 25°C. Utilizar dentro de 3 meses após a abertura.

Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/327/006
EU/1/05/327/007
EU/1/05/327/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INSTRUÇÕES EM BRAILLE**

EXUBERA 1 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem/blisters de dose unitária (30, 60, 90, 180 e 270)

1. NOME DO MEDICAMENTO

EXUBERA 3 mg pó para inalação em recipiente unidose
Insulina humana

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada blister de dose unitária contém 3 mg de insulina humana.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: manitol, glicina, citrato de sódio (na forma de dihidrato), hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose

30 x 1 blisters destacáveis para dose unitária
60 x 1 blisters destacáveis para dose unitária
90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária
180 x 1 blisters destacáveis para dose unitária
270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.

Utilizar apenas com o inalador de insulina.

Consultar o folheto informativo e as instruções de utilização do inalador antes de utilizar.

Não substitua três blisters de 1 mg por um blister de 3 mg. Caso não existam blisters de 3 mg disponíveis, utilize apenas dois blisters de 1 mg em substituição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Após a abertura da bolsa: Conservar a temperatura inferior a 25°C. Utilizar dentro de 3 meses após a abertura.

Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/327/009
EU/1/05/327/010
EU/1/05/327/011
EU/1/05/327/012
EU/1/05/327/013

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INSTRUÇÕES EM BRAILLE

EXUBERA 3 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

EXUBERA 3 mg pó para inalação em recipiente unidose
Insulina humana

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA ROTULAGEM INTERMÉDIA**(BOLSA)****1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

EXUBERA 3 mg pó para inalação em recipiente unidose
Insulina humana

2. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose
30 x 1 blisters destacáveis para dose unitária

3. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.

Não substitua três blisters de 1 mg por um blister de 3 mg. Caso não existam blisters de 3 mg disponíveis, utilize apenas dois blisters de 1 mg em substituição.

4. PRAZO DE VALIDADE

EXP :

5. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited

6. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot:

7. OUTRO

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem/blisters de dose unitária (60, 90, 180, 270)

1. NOME DO MEDICAMENTO

EXUBERA 3 mg pó para inalação em recipiente unidose
Insulina humana

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada blister de dose unitária contém 3 mg de insulina humana.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: manitol, glicina, citrato de sódio (na forma de dihidrato), hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose

Cartonagem contendo: 60 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (2 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva

Cartonagem contendo: 90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (3 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva

Cartonagem contendo: 180 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (6 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva

Cartonagem contendo: 270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (9 bolsas) e 6 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva

Cartonagem contendo: 90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de PVC/alumínio (3 bolsas), 1 inalador de insulina, 1 câmara de reserva e 6 Unidades de Libertação da Insulina (ULI) de reserva

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via inalatória.

Utilizar apenas com o inalador de insulina.

Consultar o folheto informativo e as instruções de utilização do inalador antes de utilizar.

Não substitua três blisters de 1 mg por um blister de 3 mg. Caso não existam blisters de 3 mg disponíveis, utilize apenas dois blisters de 1 mg em substituição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Após a abertura da bolsa: Conservar a temperatura inferior a 25°C. Utilizar dentro de 3 meses após a abertura.

Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/327/014
EU/1/05/327/015
EU/1/05/327/016
EU/1/05/327/017
EU/1/05/327/018

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INSTRUÇÕES EM BRAILLE

EXUBERA 3 mg

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

EXUBERA 1 mg pó para inalação em recipiente unidose

EXUBERA 3 mg pó para inalação em recipiente unidose

Insulina humana

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro especialista em diabetes ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é EXUBERA e para que é utilizado
2. Antes de tomar EXUBERA
3. Como tomar EXUBERA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar EXUBERA
6. Outras informações

A utilização de três blisters de 1 mg em separado origina a chegada de mais insulina aos seus pulmões do que a utilização de um único blister de 3 mg. Três blisters de 1 mg não substituem um blister de 3 mg (ver secção 2, “Tome especial cuidado com EXUBERA”, secção 3, “Como tomar EXUBERA” e secção 6 “Outras informações”).

O blister de dose unitária é o recipiente individual onde o pó de insulina está acondicionado, o qual será denominado de blister ao longo deste folheto.

1. O QUE É EXUBERA E PARA QUE É UTILIZADO

EXUBERA é um pó para inalação, contido em blisters. O conteúdo dos blisters deve ser inalado através da boca para o interior dos pulmões, utilizando o inalador de insulina.

EXUBERA é um agente antidiabético que baixa os níveis de açúcar no sangue.

EXUBERA é uma insulina de acção rápida. Isto significa que os seus níveis de açúcar no sangue começam a baixar 10-20 minutos após a inalação do medicamento, com um efeito máximo às 2 horas e uma duração do efeito de cerca de 6 horas.

EXUBERA é geralmente administrado em combinação com outros tratamentos para a diabetes.

EXUBERA é utilizado para reduzir os níveis elevados de açúcar no sangue em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2, que necessitam de insulina.

EXUBERA pode também ser utilizado para tratar adultos com diabetes mellitus tipo 1, cujos níveis de açúcar no sangue não estão bem controlados com injeções de insulina.

A diabetes é uma doença em que o seu organismo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue.

2. ANTES DE TOMAR EXUBERA

Não tome EXUBERA

- **Se sentir que está a ficar em hipoglicemia (níveis baixos de açúcar no sangue).** Ver a informação no final da secção 4 “Efeitos secundários possíveis” deste folheto informativo, para obter aconselhamento adicional.
- **Se é alérgico à insulina,** a substância activa de EXUBERA, ou a qualquer outro componente de EXUBERA. Caso suspeite de alergia a EXUBERA, consulte imediatamente o seu médico.
- **Se fuma, ou se fumou nos últimos seis meses,** não deve tomar EXUBERA porque pode ter um risco aumentado de hipoglicemia (níveis muito baixos de açúcar no sangue). Consulte imediatamente o seu médico se está a tomar EXUBERA e recomeçou a fumar, ou se fumou nos últimos 6 meses antes de começar a tomar EXUBERA.
- Se tiver asma grave, instável ou mal controlada.
- Se tiver Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) grave (fase III ou IV GOLD).

Tome especial cuidado com EXUBERA

Siga rigorosamente as instruções fornecidas pelo seu médico ou enfermeiro relativamente à posologia, à monitorização (análises ao sangue e à urina), à dieta e à actividade física (trabalho e exercício físicos).

Antes de começar a utilizar EXUBERA, o seu médico ou enfermeiro irá informá-lo sobre a forma correcta de utilizar o inalador. Por favor leia também cuidadosamente as instruções de utilização do inalador que se encontram no final do folheto informativo, antes de utilizar EXUBERA. Assegure-se de que consegue utilizar o inalador adequadamente, visto que pode afectar a quantidade de insulina que inspira.

Deve evitar utilizar EXUBERA em condições de humidade, ex: na casa de banho após um duche devido à formação de vapor, uma vez que pode receber uma dose de insulina mais baixa do que a necessária (para mais informações, ver “Instruções de utilização” que se encontram no final do folheto informativo).

Caso exponha acidentalmente o seu inalador a condições de humidade durante a utilização, a dose de insulina fornecida pelo mesmo poderá ser menor. Neste caso, deverá substituir a Unidade de Libertação de Insulina (ULI) antes da próxima inalação.

Posologia

O seu médico irá prescrever a sua dose inicial de EXUBERA a tomar antes das refeições com base no seu peso corporal. A posologia poderá incluir uma mistura de blisters de 1 mg (de cor verde) com blisters de 3 mg (de cor azul). É importante que siga rigorosamente as instruções do seu médico.

Um blister de 1 mg é, aproximadamente, equivalente a 3 UI de insulina humana subcutânea de acção rápida e um blister de 3 mg é, aproximadamente, equivalente a 8 UI de insulina humana subcutânea de acção rápida.

Pode ser necessário ajustar a dose em função do volume da refeição e composição dos nutrientes, hora do dia (maior necessidade de insulina de manhã), concentração da glicose sanguínea antes da refeição, exercício físico recente ou previsto.

Não utilize três blisters de 1 mg em separado em vez de um blister de 3 mg, visto que poderá inalar uma dose de insulina muito superior à recomendada (ver “Como tomar EXUBERA” para informação adicional).

Se tiver baixo peso corporal confirme com o seu médico se pode tomar EXUBERA. Se necessitar de ajustes de dose inferiores a 1 mg, a utilização de EXUBERA não é recomendada (ver secção 3 “Como tomar EXUBERA” para informação adicional e secção 6 “Outras informações”).

Grupos especiais de doentes

Se o seu fígado ou rins não funcionam bem, consulte o seu médico, que lhe poderá aconselhar a utilização de doses mais baixas de insulina.

Se tem menos de 18 anos de idade, informe o seu médico uma vez que a utilização de EXUBERA em doentes com menos de 18 anos de idade não é recomendada.

A experiência de utilização de EXUBERA em doentes com idade superior a 75 anos é limitada.

A experiência de utilização de EXUBERA em doentes com insuficiência cardíaca congestiva é muito limitada. A utilização de EXUBERA não é recomendada se tiver dificuldades respiratórias com insuficiência cardíaca congestiva.

Doenças pulmonares

Se tem uma doença pulmonar, como por exemplo: asma, enfisema ou bronquite crónica, fale com o seu médico. EXUBERA não é recomendado em doentes com doença pulmonar. Adicionalmente, se tem dificuldades em respirar e ainda não informou o seu médico, deve informá-lo antes de iniciar o tratamento com EXUBERA.

Antes de começar o tratamento, o seu médico irá realizar um exame simples à sua função pulmonar, por forma a decidir se EXUBERA é um tratamento adequado para si. Após iniciar o tratamento, o seu médico irá examiná-lo novamente ao fim de 6 meses e noutras alturas, para verificar se está a tolerar bem o tratamento com EXUBERA.

Caso note um agravamento imediato e grave na sua capacidade de respirar logo após a inalação de uma dose de EXUBERA, deverá interromper a utilização de EXUBERA e informar imediatamente o seu médico ou dirigir-se às urgências do hospital mais próximo.

Deve também informar o seu médico se desenvolver quaisquer dificuldades respiratórias durante o tratamento com EXUBERA.

Doenças e lesões

Se estiver doente ou sofrer um ferimento grave, o seu nível de açúcar no sangue poderá aumentar (hiperglicemia). Se não comer o suficiente, o seu nível de açúcar no sangue poderá ficar demasiado baixo (hipoglicemia). Nestas circunstâncias, o tratamento da sua diabetes poderá requerer muita atenção e poderá ser necessário procurar aconselhamento junto do seu médico ou enfermeiro.

Se tiver uma infecção nas suas vias respiratórias (tal como bronquite ou infecção do tracto respiratório superior) durante o tratamento com EXUBERA, deverá monitorizar frequentemente o seu nível de açúcar no sangue, podendo ser necessário ajustar a sua dose de EXUBERA. Por favor fale com o seu médico se tiver problemas com a administração de EXUBERA ou com o controlo dos seus níveis de açúcar no sangue. Não existe experiência de utilização de EXUBERA em doentes com infecção pulmonar profunda (pneumonia).

Por favor leia o final da secção 4 para receber informação importante sobre hipoglicemia e hiperglicemia e respectivo tratamento.

Viagens

Antes de viajar, consulte o seu médico ou enfermeiro para falar sobre os horários das refeições e da administração de insulina durante a viagem, os possíveis efeitos da mudança para diferentes fusos horários sobre os níveis de açúcar no sangue e seu controlo e sobre a disponibilidade de EXUBERA nos países que pretende visitar.

Tomar outros medicamentos

Alguns medicamentos provocam uma descida dos níveis de açúcar no sangue, outros provocam um aumento, outros podem ter ambos os efeitos, consoante a situação. Poderá ser necessário, em cada caso, ajustar a sua posologia de insulina para evitar níveis de açúcar no sangue demasiado baixos ou demasiado elevados. Deve tomar atenção não só quando inicia o tratamento com outro medicamento mas também quando o interrompe.

Informe o seu médico sobre todos os medicamentos que está a tomar, incluindo os que adquiriu sem receita médica (comprados numa farmácia ou noutra local). Antes de tomar qualquer medicamento, pergunte ao seu médico se este poderá afectar os seus níveis de açúcar no sangue e quais as medidas que deverá eventualmente tomar.

Os medicamentos que podem fazer com que os níveis de açúcar no sangue diminuam incluem os comprimidos para a diabetes, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) (utilizados no tratamento de determinadas condições cardíacas, pressão arterial elevada ou níveis elevados de proteínas/albumina na urina), os inibidores da monoaminoxidase (MAO) (utilizados no tratamento da depressão), determinados bloqueadores beta (usados no tratamento de determinadas condições cardíacas e na pressão arterial elevada), os salicilatos (ex: aspirina, utilizada no alívio da dor e para baixar a febre) e os antibióticos sulfonamídicos.

Os medicamentos que podem aumentar a quantidade de açúcar no sangue incluem os corticosteróides (usados para tratar condições inflamatórias, excepto se administrados topicamente), o danazol (usado no tratamento de alguns distúrbios hormonais femininos), os contraceptivos orais (utilizados para controlo da natalidade), as hormonas da tiróide (usadas no tratamento de disfunções da glândula tiróide), as hormonas de crescimento (utilizadas em condições endócrinas), os agentes simpaticomiméticos (usados no tratamento da asma) e as tiazidas (usadas em condições endócrinas especiais).

A utilização de broncodilatadores (inaladores de alívio) para a asma ou outras condições das vias respiratórias, pode causar uma descida mais pronunciada dos níveis de açúcar no sangue em resposta à inalação de insulina (ver secção 2 “Não tome EXUBERA” e secção 2 “Tome especial cuidado com EXUBERA”).

Os seus níveis de açúcar no sangue poderão descer ou subir se tomar bloqueadores beta ou se ingerir bebidas alcoólicas. Os bloqueadores beta podem atenuar ou suprimir inteiramente os sintomas de aviso de uma reacção hipoglicémica. O álcool pode aumentar a acção da insulina e provocar níveis baixos de açúcar no sangue. A octreotida/lanreotida (utilizados em condições endócrinas especiais) podem alterar as necessidades de insulina.

Se fuma, a quantidade de insulina que o seu corpo absorve será maior, pelo que terá maior risco de hipoglicemia. Se estiver a utilizar EXUBERA, não fume (ver secção 2, “Não tome EXUBERA”).

Pelo contrário, a exposição ao fumo do cigarro de outras pessoas pode diminuir a quantidade de insulina que o seu corpo absorve.

Gravidez e aleitamento

Não existe experiência de utilização de EXUBERA em mulheres grávidas. EXUBERA não deve ser utilizado durante a gravidez. Informe o seu médico ou enfermeiro se planeia engravidar ou se já está

grávida. O seu médico poderá substituir EXUBERA por uma insulina injectável para a sua diabetes. A posologia de insulina poderá ter de ser alterada durante a gravidez e depois do parto. Para a saúde do seu bebé em gestação, é importante efectuar um controlo rigoroso da sua diabetes e prevenir a hipoglicemia durante a gravidez.

Se estiver a amamentar, consulte o seu médico pois poderá necessitar de ajustes na dose de insulina e na sua dieta.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A sua capacidade de concentração ou de reacção poderá diminuir, se tiver níveis de açúcar no sangue demasiado baixos (hipoglicemia). Deve manter-se consciente desse facto em todas as situações que envolvam riscos, tanto para si como para outras pessoas (por exemplo, condução de viaturas ou utilização de máquinas). Deverá contactar o seu médico sobre a condução de viaturas no caso de:

- ter episódios frequentes de hipoglicemia,
- os sinais indicadores de hipoglicemia estarem diminuídos ou ausentes.

3. COMO TOMAR EXUBERA

EXUBERA deve ser utilizado 10 minutos antes do início das refeições.

O seu médico irá decidir qual a quantidade inicial de EXUBERA de que irá necessitar, com base no seu peso e posteriormente recomendar quaisquer alterações com base na sua dieta e quantidade de exercício.

Um blister de 1 mg de EXUBERA proporciona, aproximadamente, a mesma dose de insulina que 3 UI de insulina humana de acção rápida, administrada por via subcutânea. Um blister de 3 mg de EXUBERA proporciona, aproximadamente, a mesma dose de insulina que 8 UI de insulina humana de acção rápida, administrada por via subcutânea. Se tiver baixo peso corporal, confirme com o seu médico se pode utilizar EXUBERA. Se necessitar de ajustes de dose inferiores a 1 mg, a utilização de EXUBERA não é recomendada.

Verifique sempre se tem os blister de EXUBERA na quantidade e dosagem correcta disponíveis antes de administrar a sua dose. É importante que tome o número de blisters de 1 mg e 3 mg recomendado pelo seu médico, na combinação recomendada.

Não utilize três blisters de 1 mg em vez de um blister de 3 mg, porque irá inalar uma dose de insulina muito superior. Caso fique temporariamente sem blisters de 3 mg, deve utilizar dois blisters de 1 mg e monitorizar rigorosamente os seus níveis de açúcar no sangue. Deve contactar o seu médico ou farmacêutico o mais rapidamente possível, por forma a obter blisters de 3 mg. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Preparação para a toma de EXUBERA

Para utilizar os blisters de EXUBERA, separe-os primeiro da parte central do cartão, rasgando ao longo da linha picotada (perfurada).

Não abra os blisters contendo EXUBERA. O blister será perfurado dentro do inalador quando o utiliza. Não engula o conteúdo dos blisters.

EXUBERA só deve ser inalado pela boca e só deve ser utilizado com o seu inalador de insulina.

Siga sempre as instruções do seu médico sobre quando e como inalar EXUBERA. Por favor leia as "Instruções de utilização", que se encontram no final do folheto informativo, para saber como deve utilizar o seu inalador de insulina e quais os cuidados a ter com ele. Consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver alguma questão sobre EXUBERA ou o inalador de insulina.

Erros de posologia

Fale com o seu médico acerca das medidas que deverá adoptar se inalar EXUBERA a mais ou a menos, ou se falhou uma dose, para saber o que fazer.

- Se **inalou insulina a mais**, pode sofrer hipoglicemia. Verifique frequentemente o seu nível de açúcar no sangue. De uma maneira geral, para evitar a hipoglicemia, deverá ingerir mais alimentos e vigiar os seus níveis de açúcar no sangue. Para informação relativamente ao tratamento da hipoglicemia, leia o final da secção 4 “Efeitos secundários possíveis”.
- Se **tiver omitido uma dose de insulina ou se tiver inalado uma dose demasiado baixa**, o seu nível de açúcar no sangue poderá tornar-se demasiado elevado. Verifique frequentemente o seu nível de açúcar no sangue. Para mais informações sobre hiperglicemia, leia o final da secção 4 “Efeitos secundários possíveis”.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, EXUBERA pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

Efeitos secundários comunicados muito frequentemente

(observados em mais do que 1 em 10 doentes)

Hipoglicemia - Tal como acontece com todos os tratamentos com insulina, o efeito secundário mais frequente com EXUBERA é a hipoglicemia (níveis de açúcar no sangue demasiado baixos). Para mais informações importantes sobre a hipoglicemia e o seu tratamento, por favor leia o final desta secção.

Tosse – Pode ocorrer tosse dentro de segundos a minutos após a inalação de EXUBERA. A tosse é habitualmente ligeira e frequentemente melhora com o tempo.

Efeitos secundários reportados frequentemente

(observados em menos do que 1 em 10 mas em mais do que 1 em 100 doentes)

Os efeitos secundários relatados frequentemente incluem falta de ar (dispneia) ligeira a moderada, tosse produtiva, irritação na garganta e garganta seca.

Efeitos secundários reportados pouco frequentemente

(observados em menos do que 1 em 100 mas em mais do que 1 em 1000 doentes)

Os efeitos secundários que ocorrem com pouca frequência incluem inflamação na garganta (faringite), sangramento do nariz (epistaxe), constrição das vias aéreas com dificuldades respiratórias (broncospasma), respiração ofegante, alteração da voz (disfonia), dor na garganta (dor faringolaríngea), alterações nas amígdalas, boca seca e dor no peito.

Outros efeitos secundários:

Alguns doentes apresentaram líquido no revestimento do pulmão (derrame pleural).

O tratamento com insulina pode levar o organismo a produzir anticorpos para a insulina (substâncias que se ligam à insulina). O desenvolvimento destes anticorpos é observado mais frequentemente em doentes tratados com EXUBERA do que nos tratados com insulina subcutânea. Apesar de haver produção destes anticorpos, estes não têm qualquer efeito no controlo do seu nível de açúcar no sangue.

Durante o tratamento com EXUBERA, pode ocorrer uma pequena diminuição da sua função pulmonar, apesar de poder não sentir sintomas. Esta alteração ocorre nos primeiros meses de

tratamento e não agrava com a continuação do mesmo. Se parar a terapêutica com EXUBERA, a sua função pulmonar geralmente retoma os valores normais. Se detectar alterações na sua respiração enquanto toma EXUBERA, informe o seu médico.

As reacções alérgicas graves à insulina são muito raras. Essas reacções à insulina ou a outros ingredientes podem provocar reacções cutâneas, inchaço grave da pele ou das membranas mucosas (angioedema), falta de ar, descida da pressão arterial, e podem ser potencialmente fatais.

É possível a ocorrência de alterações na sua visão depois de iniciar o tratamento com insulina. Essas perturbações são, geralmente, ligeiras e desaparecem com o tempo.

O tratamento com insulina também pode causar uma retenção temporária de água no corpo, com inchaço das pernas e dos tornozelos.

Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Se o seu nível de açúcar no sangue for demasiado baixo (hipoglicemia)

Os seus níveis de açúcar no sangue poderão diminuir demasiado se, por exemplo:

- tomar uma quantidade excessiva de insulina,
- omitir ou atrasar refeições,
- não comer o suficiente ou comer alimentos com um conteúdo em hidratos de carbono inferior ao normal (o açúcar e as substâncias semelhantes ao açúcar são designadas hidratos de carbono; no entanto, os adoçantes artificiais NÃO são hidratos de carbono),
- perder ou ser incapaz de consumir hidratos de carbono devido a vómitos ou diarreia,
- beber álcool, em particular se ao mesmo tempo ingerir poucos alimentos,
- praticar mais exercício físico que o habitual ou tiver um tipo de actividade física diferente do habitual,
- estiver a recuperar de uma lesão, operação, ou outra forma de stress,
- estiver a recuperar de uma doença febril ou outro tipo de doença,
- estiver a tomar ou deixou de tomar determinados medicamentos (ver secção 2, “Tomar outros medicamentos”).

A hipoglicemia (baixos níveis de açúcar no sangue) também é mais provável de ocorrer se

- estiver no início de um tratamento com insulina, ou se passou a utilizar outra preparação de insulina,
- os seus níveis de açúcar no sangue são praticamente normais ou estão instáveis,
- sofrer de uma doença grave dos rins ou do fígado ou de qualquer outra doença como, por exemplo, o hipotiroidismo.

Os sintomas que indicam que o seu nível de açúcar no sangue está a diminuir excessivamente ou de forma demasiado rápida podem ser, por exemplo: transpiração, pele fria e húmida, ansiedade, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial elevada, palpitações e frequência cardíaca irregular, dor no peito (angina de peito). Estes sintomas desenvolvem-se frequentemente antes dos sintomas de baixo nível de açúcar no cérebro.

Os seguintes sintomas indicam um baixo nível de açúcar no cérebro: dores de cabeça, fome intensa, náusea, vómitos, cansaço, sonolência, perturbações do sono, agitação, comportamento agressivo, lapsos de concentração, diminuição da capacidade de reacção, depressão, confusão, perturbações da fala (por vezes, perda total da fala), perturbações visuais, tremor, paralisia, sensação de formigueiro (parestesias), dormência e sensação de formigueiro na região da boca, tonturas, perda de autocontrolo, incapacidade para tomar conta de si próprio, convulsões, perda de consciência.

Os primeiros sintomas que o avisam para uma hipoglicemia (“sintomas de aviso”) podem modificar-se, estarem atenuados ou completamente ausentes, se

- for idoso,

- se sofre de diabetes há muito tempo,
- se, devido à diabetes, sofre de um determinado tipo de doença nervosa (neuropatia autónoma),
- sofreu recentemente uma crise de hipoglicemia (por exemplo, no dia anterior) ou se a hipoglicemia se desenvolve lentamente,
- os seus níveis de açúcar no sangue são quase normais ou, pelo menos, se encontram consideravelmente melhores,
- estiver a tomar ou tomou determinados medicamentos (ver secção 2, “Tomar outros medicamentos”).

Neste tipo de casos, poderá desenvolver uma hipoglicemia grave (e mesmo perda de consciência) antes de se aperceber do problema. Procure sempre estar familiarizado com os seus sintomas de aviso. Se necessário, a determinação mais frequente dos níveis de açúcar no sangue poderá ajudá-lo a identificar episódios ligeiros de hipoglicemia que, de outra forma, passariam despercebidos. Enquanto não estiver seguro de que consegue identificar os seus sintomas de aviso, evite situações potencialmente perigosas para si próprio ou para outros no caso da ocorrência de uma hipoglicemia (por exemplo, conduzir uma viatura).

Quais as medidas a tomar no caso de uma hipoglicemia

1. Não tome mais insulina. Tome, imediatamente, cerca de 10 a 20 gramas de açúcar, por exemplo, glucose, açúcar em cubos ou uma bebida açucarada. (Meça uma vez em termos de colheres ou de cubos de açúcar ou de comprimidos de glucose para ver a quantidade a que corresponde).
Atenção: tenha presente que os adoçantes artificiais e os alimentos que contêm adoçantes artificiais (por exemplo, bebidas dietéticas) são inúteis numa situação de hipoglicemia.
2. Coma, seguidamente, um alimento que provoque uma subida prolongada do seu nível de açúcar no sangue (por exemplo, pão). O seu médico ou enfermeiro terão abordado este assunto consigo.
3. Em caso de voltar a aparecer hipoglicemia, volte a ingerir 10 a 20 gramas de açúcar.
4. Consulte um médico imediatamente se não conseguir controlar a hipoglicemia ou se esta se repetir.

Traga sempre consigo algum açúcar (pelo menos 20 gramas).

Se tiver problemas de deglutição ou estiver inconsciente, necessitará de uma injeção de glucose ou glucagom (um medicamento que aumenta o nível de açúcar no sangue). Estas injeções justificam-se também no caso de não haver certeza de que tem hipoglicemia.

Recomenda-se a determinação do nível de açúcar no sangue logo após à ingestão de glucose, a fim de confirmar que realmente tem hipoglicemia.

Se o seu nível de açúcar no sangue for demasiado elevado (hiperglicemia)

O seu nível de açúcar no sangue poderá ser muito elevado se, por exemplo

- não tomou insulina em quantidade suficiente, ou se esta perdeu a sua eficácia, por exemplo, devido a conservação incorrecta,
- a sua actividade física diminuiu, se estiver sob stress (perturbação emocional, excitação) ou se sofreu qualquer lesão, intervenção cirúrgica, doença febril ou outras doenças específicas,
- estiver a tomar ou tomou outros determinados medicamentos (ver secção 2, “Tomar outros medicamentos”).

Sinais que o avisam que o nível de açúcar no seu sangue está demasiado elevado:

sede, necessidade de urinar, cansaço, pele seca, vermelhidão (rubor) facial, perda de apetite, pressão arterial baixa, aumento da frequência cardíaca e presença de glucose e corpos cetónicos na urina, podem ser sinais de níveis de açúcar no sangue demasiado elevados. Dores de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou mesmo perda de consciência podem ser sinais de um estado grave (cetoacidose) resultante da falta de insulina.

Controle o seu nível de açúcar no sangue e a presença de corpos cetónicos na urina logo que qualquer dos sintomas acima descritos aparecerem. O tratamento de uma hiperglicemia e

cetoacidose graves deve ser sempre efectuado por um médico, geralmente num hospital.

Traga alguma informação consigo que o identifique como doente diabético.

5. COMO CONSERVAR EXUBERA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Após abertura da bolsa: conservar a temperatura inferior a 25°C e utilizar dentro de 3 meses após abertura.

Não refrigerar ou congelar os blisters.

Caso detecte que o blister está indevidamente selado ou danificado, não utilize EXUBERA.

Não utilize EXUBERA após expirar o prazo de validade (VAL) indicado na embalagem ou nos blisters de dose unitária.

Para mais instruções sobre o modo como deve cuidar do inalador de insulina, leia as “Instruções de Utilização”, que se encontram no final do folheto informativo.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de EXUBERA

- A substância activa é a insulina humana. Cada blister de dose unitária contém 1 mg ou 3 mg da substância activa insulina humana.
- Os outros componentes são: manitol, glicina, citrato de sódio (na forma de dihidrato) e hidróxido de sódio.

A utilização de três blisters de 1 mg em separado origina a chegada de mais insulina aos seus pulmões do que a utilização de um único blister de 3 mg. Três blisters de 1 mg não substituem um blister de 3 mg (ver secção 2, “Tome especial cuidado com EXUBERA” e secção 3, “Como tomar EXUBERA”).

Qual o aspecto de EXUBERA e conteúdo da embalagem

EXUBERA é um pó para inalação em recipiente unidose, e é fornecido em blisters destacáveis de dose unitária marcados com “1 mg EXUBERA” a tinta verde ou “3 mg EXUBERA” a tinta azul. Na apresentação de 1 mg, a parte central do cartão tem uma estria saliente e os blisters individuais têm, em cada, um ponto em relevo. No EXUBERA 3 mg, a parte central do cartão tem três estrias salientes e os blisters individuais têm, em cada, três pontos em relevo. Cada cartão tem 6 blisters e cada tabuleiro contém 5 cartões. O tabuleiro encontra-se selado numa bolsa de folha de plástico contendo um dessecante para manter o medicamento seco, que não deve ser ingerido.

EXUBERA é apresentado em embalagens com as seguintes dimensões:

- Embalagens contendo 30, 60, 90, 180 e 270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de 1 mg em PVC/alumínio
- Embalagens contendo 30, 60, 90, 180 e 270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de 3 mg em PVC/alumínio

- Embalagens contendo 60 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de 1 mg em PVC/alumínio (2 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Embalagens contendo 270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de 1 mg em PVC/alumínio (9 bolsas) e 6 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Embalagens contendo 60 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de 3 mg em PVC/alumínio (2 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Embalagens contendo 90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de 3 mg em PVC/alumínio (3 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Embalagens contendo 180 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de 3 mg em PVC/alumínio (6 bolsas) e 2 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Embalagens contendo 270 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de 3 mg em PVC/alumínio (9 bolsas) e 6 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Kit contendo 90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de 1 mg em PVC/alumínio (3 bolsas), 1 inalador de insulina, 1 câmara de reserva e 6 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva
- Kit contendo 90 x 1 blisters destacáveis para dose unitária de 3 mg em PVC/alumínio (3 bolsas), 1 inalador de insulina, 1 câmara de reserva e 6 Unidades de Libertação de Insulina (ULI) de reserva

Estão disponíveis embalagens adicionais contendo inalador de insulina, unidades de libertação de insulina e câmaras.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e fabricante

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado é a Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido.

O fabricante é Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257, Illertissen, Alemanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Serviço local de Atendimento ao utilizador de EXUBERA.

België / Belgique / Belgien

Klanteninformatiedienst voor EXUBERA/
EXUBERA-Service-Center/Service Client local
EXUBERA
Tél/Tel: 0800 30432
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Service Client local EXUBERA/EXUBERA-
Service-Center
Tél/Tel: 8002 5350
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

България

EXUBERA-център за работа с клиенти
Тел.: 080014441
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

EXUBERA ügyfélszolgálat
Tel. 06-80-203-279
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

EXUBERA centrum péče o zákazníky
Tel: 800106108
Tel: + 420 283 004 111

Danmark

EXUBERA kundecenter
Tlf: 80 60 10 40
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

EXUBERA-Service-Center
Tel: 0800 3982372
Tel: + 49 (0)721 6101 9000

Eesti

EXUBERA Kliendi Tugikeskus
Tel: + 372 6 405 328

Ελλάδα

Κέντρο Εξυπηρέτησης και Ενημέρωσης
Πελατών του EXUBERA
Τηλ: 80011 83333
Τηλ: + 30 210 6785 797

España

Centro local de Atención al Cliente de
EXUBERA
Tel: 900 900866
Tel: + 34 91 490 99 00

France

Service Client local EXUBERA
Tél: 0800 438 438
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

EXUBERA Customer Care Centre
Tel: 1 800 882 392
Tel: + 44 (0)1737 331111

Ísland

EXUBERA neytendapjónusta
Tel: 044 20 11 00
Tel: + 354 535 7000

Italia

Customer Care locale di EXUBERA
Tel: 0800 021354
Tel: + 39 06 33 18 21

Malta

EXUBERA Customer Care Centre
Tel: 800 62451
Tel: + 356 21 220717

Nederland

Klanteninformatiedienst voor EXUBERA
Tel: 0800 3982372
Tel: + 31 (0)10 406 43 01

Norge

EXUBERA kundetelefon
Tlf: 800 74444
Tlf: + 47 67 52 61 00

Österreich

EXUBERA-Service-Center
Tel: 0800 80 80 42
Tel: + 43 (0)1 521 15 0

Polska

Lokalne telefoniczne centrum informacyjne dla
pacjenta
Tel.: 0800 80 88 80
Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

Serviço local de Atendimento ao utilizador de
EXUBERA
Tel: 800 206746
Tel: + 351 21 423 5500

România

EXUBERA – Centrul de Relații cu Clienții
Tel.: 0800 390 000
Tel.: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Center za svetovanje o zdravlju EXUBERA
Tel: 080 2682
Tel: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

EXUBERA Centrum starostlivosti o pacientov
Tel: 0800 101 001
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

EXUBERA-asiakaspalvelunumero
Puh/Tel: 0800 915 133
Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

Κέντρο Εξυπηρέτησης και Ενημέρωσης
Πελατών του EXUBERA
Τηλ: 800 92656
Τηλ: +30 210 6785 798

Sverige

Kundservice för EXUBERA
Tel: 020 88 80 80
Tel: + 46 (0)8 5505 2000

Latvija

EXUBERA pacientu atbalsta centrs
Tel: + 371 70 35 775

United Kingdom

EXUBERA Customer Care Centre
Tel: 0845 850 0198
Tel: + 44 (0)1737 331111

Lietuva

EXUBERA pacientų priežiūros centras
Tel: 8 800 22000
Tel. + 3705 2514000

Este folheto foi aprovado pela última vez em 08/2007.

Medicamento já não autorizado

Instruções de Utilização do Inalador de Insulina

Leia atentamente todo o folheto antes de começar a utilizar o seu inalador de insulina.

Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.

Verifique sempre se tem os blisters correctos disponíveis antes de utilizar o inalador de insulina. Leia também o folheto informativo de EXUBERA 1 mg e 3 mg pó para inalação em recipiente unidose.

SUBSTITUIÇÃO DO INALADOR E DA UNIDADE DE LIBERTAÇÃO DE INSULINA (ULI)

Deve substituir o seu inalador de insulina uma vez por ano, a partir da data da primeira utilização do inalador.

Deve substituir a ULI do seu inalador de insulina de 2 em 2 semanas, ou após exposição acidental a condições de humidade extremas, ex: casa de banho com vapor.

COMO CONSERVAR O INALADOR DE INSULINA

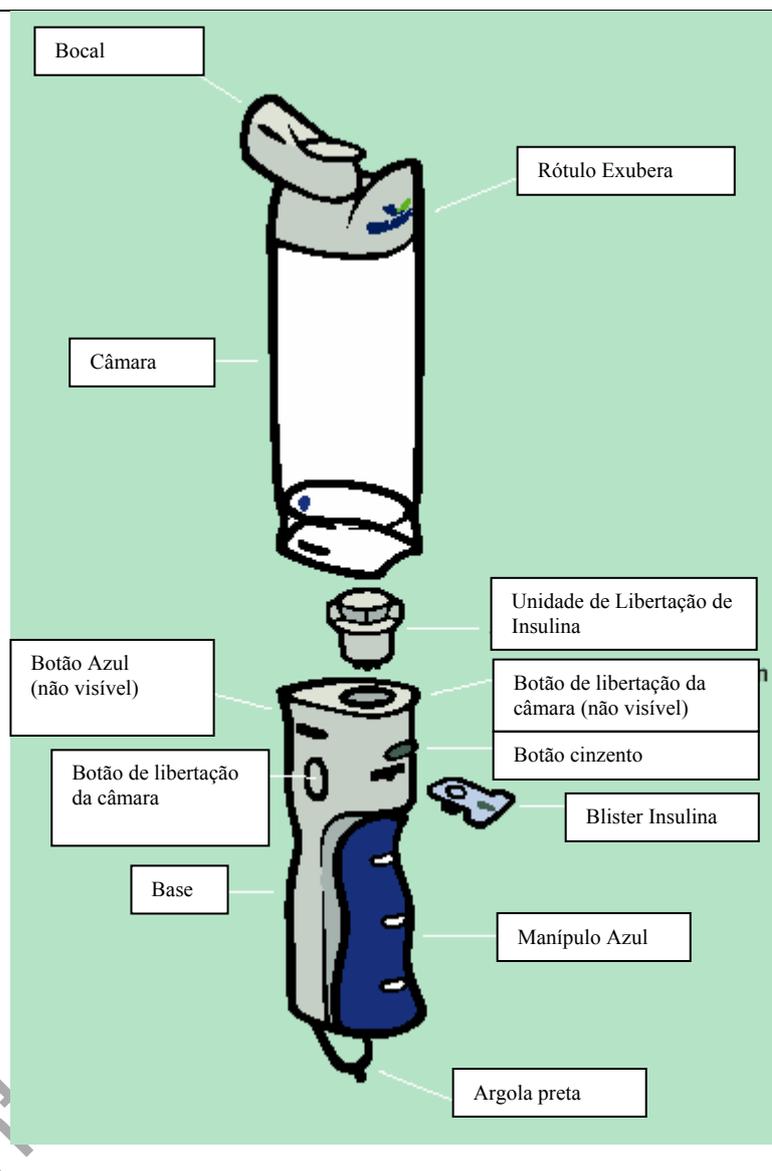
Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conserve o inalador de insulina num local seco, à temperatura ambiente.

Não conserve o inalador de insulina no frigorífico ou no congelador.

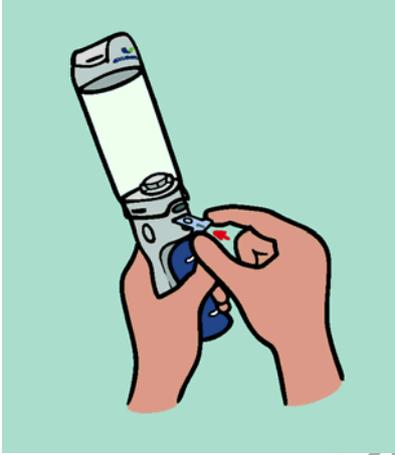
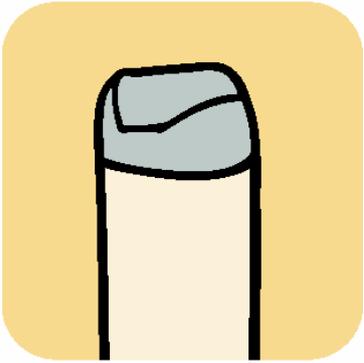
Medicamento já não autorizado

**CONHECER OS
COMPONENTES DO
INALADOR DE INSULINA**



Medicament

COMO TOMAR A SUA DOSE	
<p>1. Prepare o seu inalador de insulina</p> <p>Segure na mão o inalador de insulina. Verifique se o rótulo “EXUBERA” no topo está virado para si.</p>	
<p>Segure a argola preta no fundo da base e use-a para puxar a base da câmara.</p>	
<p>Vai ouvir um estalido quando o inalador estiver completamente distendido e colocado no seu lugar. O fundo da câmara DEVE ficar acima do botão cinzento.</p>	

<p>2. Insira o blister contendo insulina</p>	
<p>Introduza o blister contendo insulina, pegando-o pela extremidade com o lado impresso virado para cima e com o recorte na direcção do inalador de insulina.</p> <p>O blister de 1 mg é impresso a tinta verde e tem na extremidade saliente, de cada blister, um ponto em relevo.</p> <p>O blister de 3 mg é impresso a tinta azul e tem na extremidade saliente, de cada blister, três pontos em relevo.</p> <p>Os pontos em relevo podem ser sentidos mesmo quando o blister já foi inserido, de modo a garantir que é utilizada a dose correcta.</p>	
<p>Faça deslizar o blister contendo insulina para dentro da ranhura dos blisters, até ao fundo da ranhura.</p>	
<p>3. Prepare-se para tomar a sua dose</p>	
<p>Certifique-se que o bocal está fechado.</p>	

Puxe para fora o mais possível o manípulo azul.

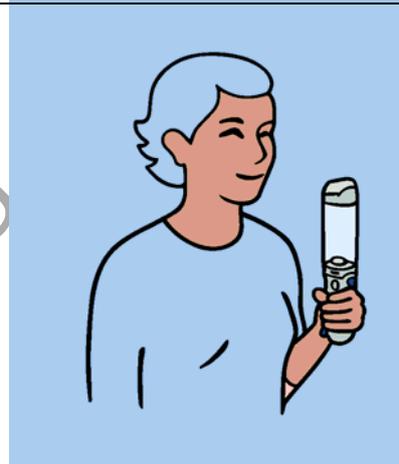


Prima o manípulo até ele se fechar com um estalido.



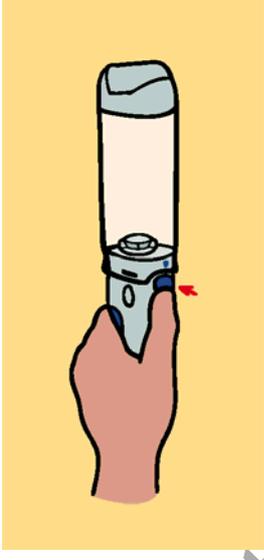
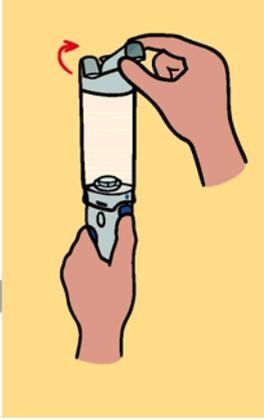
Ponha-se de pé ou sente-se, com as costas bem direitas.

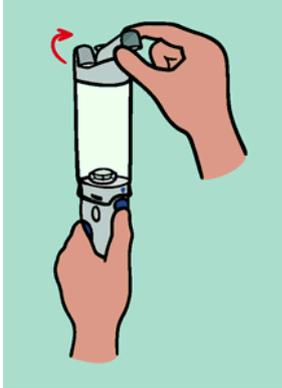
Expire normalmente.



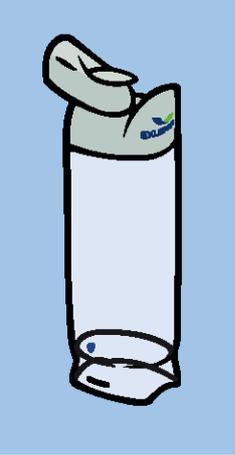
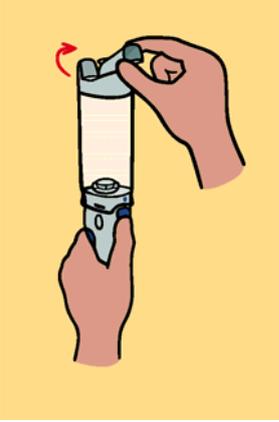
Medicamento já

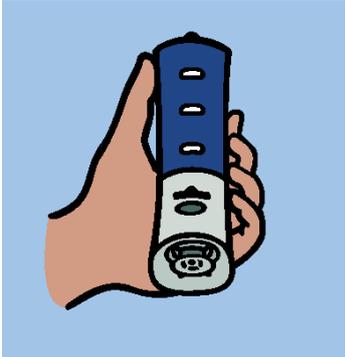
ado

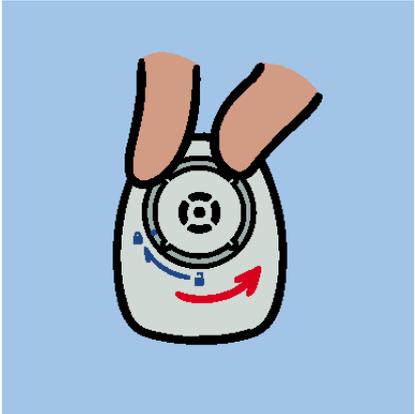
<p>4. Inale a sua dose de insulina</p>	
<p>Faça as seguintes operações numa sequência imediata.</p> <p>Segure o inalador de insulina numa posição vertical, com o botão azul virado para si. Prima o botão azul até ouvir um estalido e espere até aparecer a nuvem de insulina dentro da câmara.</p>	
<p>Depois da nuvem ter aparecido, rode imediatamente o bocal. Agora, o bocal deve estar virado para si.</p>	
<p>Ponha os lábios à volta do bocal para rapidamente formar um vedante, por forma a impedir a fuga de insulina.</p> <p>Não tape o orifício do bocal com a língua ou com os dentes. Não sopre para dentro do bocal.</p> <p>Inale lenta e profundamente a nuvem de insulina pela boca, numa única inspiração.</p>	

<p>Não sopra para dentro do bocal.</p> <p>Retire o bocal da boca.</p> <p>Feche a boca e não respire durante 5 segundos.</p> <p>Expire normalmente.</p>	
<p>5. Depois de tomar a sua dose</p>	
<p>Rode o bocal para a posição de fechado.</p>	
<p>Prima o botão cinzento e retire o blister contendo insulina.</p> <p>Se precisar de administrar outro(s) blister(s) para completar a sua dose, repita os passos 2, 3 e 4.</p>	

<p>6. Depois da sua administração estar completa.</p>	
<p>Prima simultaneamente os dois botões de libertação da câmara localizados de lado na base. Empurre a base para dentro da câmara para ficar guardada.</p>	
<p>COMO CUIDAR DO SEU INALADOR DE INSULINA</p>	
<p>É fundamental fazer as seguintes operações para que o seu inalador de insulina permaneça limpo e a funcionar correctamente.</p>	
<p>Desmonte o seu inalador de insulina</p>	
<p>Segure o inalador de insulina na sua mão. Certifique-se que a palavra “EXUBERA” no topo está virada para si.</p>	
<p>Segure a argola preta no fundo da base e puxe-a para retirar a base da câmara.</p>	

<p>Com uma mão, prima simultaneamente os dois Botões de Liberação da Câmara localizados de lado na Base e com a outra mão puxe a Base para fora da Câmara.</p>	
<p>Limpeza</p>	
<p>Câmara e bocal – uma vez por semana</p>	
<p>Como Desmonte o inalador de insulina.</p>	<p>Ver acima</p>
<p>Rode o bocal para a posição de aberto. Ver em cima.</p>	
<p>Humedeça um pano limpo e macio e use um detergente líquido suave para limpar o exterior e o interior da câmara e do bocal. NÃO coloque a câmara dentro da máquina de lavar a louça.</p>	

<p>Retire completamente o detergente da câmara e do bocal, enxaguando com água morna.</p>	
<p>Deixe secar ao ar. Certifique-se que não permanecem gotas de água e depois feche o bocal. Volte a montar a câmara com a base.</p>	
<p>Para instrução sobre como montar a câmara com a base, leia a secção “Montar o inalador de insulina”.</p>	
<p>Caso a câmara lavada não esteja seca antes de tomar a próxima dose, utilize a câmara de reserva.</p>	
<p>Base – uma vez por semana</p>	
<p>Como</p>	
<p>Não coloque a base dentro de água.</p> <p>Não molhe o interior da ULI.</p> <p>Não use sabão nem qualquer outro detergente.</p> <p>Humedeça um pano limpo e macio com água.</p> <p>Quando limpar o topo da base tenha cuidado para não deixar entrar água na ULI. Não tire a ULI para fora nessa altura. Mantenha o manípulo azul fechado.</p> <p>Limpe apenas o TOPO e as superfícies EXTERIORES da Base. Não limpe a ranhura dos blisters.</p>	

<p>Monte o seu inalador de insulina</p>	
<p>Alinhe o topo da base com a extremidade aberta da câmara. A marca azul no fundo da câmara deve estar no mesmo lado do botão azul.</p> <p>Prima simultaneamente os dois botões de libertação da câmara localizados de lado na base. Empurre a base para dentro da câmara para ficar guardada.</p>	
<p>Conserve o seu inalador de insulina num local seco, à temperatura ambiente.</p>	
<p>SUBSTITUIR A SUA UNIDADE DE LIBERTAÇÃO DE INSULINA (ULI)</p>	
<p>Substitua a ULI</p> <p>Sempre de 2 em 2 semanas</p> <p>Deve evitar utilizar EXUBERA em condições de humidade, ex: na casa de banho após um duche devido à formação de vapor, uma vez que pode receber uma dose de insulina mais baixa do que a necessária (para mais instruções ver o folheto na embalagem dos blisters em separado).</p> <p>Caso exponha acidentalmente o seu inalador a condições de humidade durante a utilização, a dose de insulina fornecida pelo mesmo poderá ser menor. Neste caso, deverá substituir a ULI antes da próxima inalação.</p>	
<p>Como</p>	
<p><u>Retire a ULI usada</u></p> <p>Quando a câmara está separada da base (ver “Desmontar o inalador de insulina”), segure a base na mão com o botão cinzento virado para si. Rode a ULI usada aproximadamente um quarto de volta no sentido oposto ao dos ponteiros do relógio, na direcção do símbolo “aberto”.</p>	

<p>Puxe a ULI usada para cima e para fora da base e rejeite-a.</p> <p>Rejeite a ULI usada de uma forma segura, de acordo com as normas locais ou informe-se junto de um profissional de saúde.</p>	
<p><u>Coloque a nova ULI</u></p> <p>Retire a ULI da embalagem.</p> <p>Segure a nova ULI com o topo virado para si. Irá observar uma linha azul. Enquanto segura a ULI numa mão, rode o topo no sentido oposto ao dos ponteiros do relógio até ao fim.</p>	
<p>Faça coincidir a linha azul no topo da ULI com o símbolo aberto no topo da base.</p> <p>Introduza suavemente a ULI na base. Não force, a ULI deve entrar facilmente no seu lugar. (Caso a nova ULI não entre no seu lugar ou não fique bem encaixado, tire-o para fora e tente novamente).</p>	
<p>Rode o topo da ULI no sentido dos ponteiros do relógio até à linha azul ficar na mesma direcção do símbolo fechado no topo da base. A nova ULI fica assim no seu lugar.</p>	